



UNIVERSIDAD DE MALAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología y Medicina Física.  
Oftalmología y Otorrinolaringología

TESIS DOCTORAL

***“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE IMAGEN DE  
SPECT CON  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT EN LA DIFERENCIACION  
DEL PARKINSONISMO FARMACOLOGICO Y LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON”***


Salomé Sanz Viedma

Málaga 2015



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Salomé Sanz Viedma

 <http://orcid.org/0000-0002-6910-6941>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Radiología y Medicina  
Física, Oftalmología y Otorrinolaringología**

**Francisco Sendra Portero**, Profesor Titular de Universidad de Radiología y  
Medicina Física de la Universidad de Málaga

INFORMA

Que el trabajo que presenta al superior juicio de la Comisión que designe la  
Universidad de Málaga D<sup>a</sup>. **Salomé Sanz Viedma**, sobre el tema titulado  
**Características clínicas y de imagen de SPECT con 123I-FP-CIT en la  
diferenciación del parkinsonismo farmacológico y la enfermedad de Parkinson**,  
realizado bajo mi dirección, presenta los contenidos y el rigor científico suficientes para  
ser defendido como trabajo de Tesis y optar al grado de doctor.

Por lo que, según la normativa vigente, AUTORIZA su presentación para ser  
admitida a trámite de lectura.

*En Málaga, a 3 de noviembre de 2015*

Fdo.: Francisco Sendra Portero

**Pablo Mir Rivera** Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Virgen del Rocío

## INFORMA

Que el trabajo que presenta al superior juicio de la Comisión que designe la Universidad de Málaga D<sup>a</sup>. **Salomé Sanz Viedma**, sobre el tema titulado **Características clínicas y de imagen de SPECT con 123I-FP-CIT en la diferenciación del parkinsonismo farmacológico y la enfermedad de Parkinson**, realizado bajo mi dirección, presenta los contenidos y el rigor científico suficientes para ser defendido como trabajo de Tesis y optar al grado de doctor.

Por lo que, según la normativa vigente, AUTORIZA su presentación para ser admitida a trámite de lectura.

*En Málaga, a 3 de noviembre de 2015*

Fdo.: Pablo Mir Rivera

A mis padres y hermanos

## *AGRADECIMIENTOS*

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. Francisco Sendra Portero y a el Prof. Dr. D. Pablo Mir Rivera por su ofrecimiento para la dirección de esta tesis doctoral, su ayuda y sus conocimientos han sido necesarios para iniciar este proyecto, desarrollarlo y finalizarlo .

A el Dr. D. Francisco Javier Diaz Corrales, por su inestimable colaboración en la realización de este trabajo.

A la Dra. Dña. Teresa Escobar Delgado, por su interés y su implicación en el desarrollo de la parte clínica de este proyecto.

A el Dr. D. David García Solís, por haberme iniciado en el estudio de la neurología nuclear, transmitirme sus conocimientos durante mi residencia y por su empuje para animarme a lograr mis metas profesionales.

A Dr. D. Javier Luis Simón por su apoyo y su ayuda en el análisis estadístico.

A la Dra. Dña. Cristina Ruano Frías por sus consejos y apoyo en parte logística de este proyecto.

A mis compañeros y amigos del servicio de medicina nuclear del Hospital Virgen del Rocio de Sevilla donde aprendí mi profesión.

# *INDICE*

## *ABREVIATURAS*

## *RESUMEN*

<b>1.- Introducción</b>	<b>1</b>
1.1- Enfermedad de Parkinson	2
1.1.1-Historia	2
1.1.2-Etiología	5
1.1.3-Patogenia	6
1.1.4- Características Clínicas	9
1.1.5-Diagnóstico	12
1.1.6-Tratamiento	15
1.2- Parkinsonismo farmacológico	18
1.2.1-Factores de riesgo	20
1.2.2-Fármacos	21
1.2.3-Patogenia	24
1.3- Técnicas de neuroimagen	26
1.4- Imagen del sistema dopaminérgico	30
1.4.1-SPECT con 123I-FP-CIT	34
<b>2.- Hipótesis</b>	<b>39</b>
<b>3.- Objetivos</b>	<b>41</b>
<b>4.- Material y métodos</b>	<b>44</b>
4.1-Diseño del estudio	44

4.2-Evaluación clínica	48
4.3-Preparación del paciente	50
4.4-Administración del radiofármaco	52
4.5-Posicionamiento del paciente	52
4.6-Protocolo de adquisición y procesado de la imágenes	55
4.7-Interpretación de las imágenes	57
<b>5.- Análisis Estadístico</b>	<b>65</b>
<b>6.- Resultados</b>	<b>68</b>
<b>7.- Discusión</b>	<b>84</b>
<b>8.- Conclusiones</b>	<b>106</b>
<b>8.- Bibliografía</b>	<b>108</b>



## *ABREVIATURAS*

SPECT	tomografía computerizada por emisión de fotón único
PET	tomografía por emisión de positrones
DAT	transportador de dopamina
KeV	kilo electrón voltio
TAC	tomografía axial computerizada
RM	resonancia magnética
LCR	liquido cefalorraquídeo
AMS	atrofia multisistémica
PSP	parálisis supranuclear progresiva
DCB	degeneración corticobasal
L-Dopa	Levo dopa
MAO	enzima monoamino oxidasa
COMT	enzima catecol orto metil transferasa
NMDA	n-metil-D-aspartamo
VMAT	transportador vesicular de monoaminas
PIF	parkinsonismo inducido por fármacos
EP	Enfermedad de Parkinson
EPu	enfermedad de parkinson enmascarada por tratamiento dopaminérgico
EPc	pacientes con signos de parkinsonismo sin el antecedente de toma de drogas antidopaminérgicas
123 I	Yodo 123

ROI	región de interés
Nal(Ta)	yoduro sódico con impurezas de talio
REM	rapid eye movement
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
SERT	transportador de serotonina
ISRS	inhibidor de la recaptación de serotonina

## *RESUMEN*

El objetivo de esta tesis es determinar los predictores clínicos y la exactitud diagnóstica del SPECT con 123I-FP-CIT en la diferenciación del parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) y la enfermedad de Parkinson (EP). Se evaluaron varias características clínicas y las imágenes SPECT con 123I-FP-CIT en 32 pacientes con PIF, 25 pacientes con enfermedad de Parkinson desenmascarado por las drogas antidopaminérgicos (EPu) y 22 pacientes con EP sin una historia previa de tratamiento antidopaminérgico (EPc). PIF y EP comparten todas las características clínicas, excepto en la simetría de los signos parkinsonianos, que se observó con más frecuencia en pacientes con PIF (46,9%) que en pacientes con EPu (16,0%,  $p < 0,05$ ) o EPc (4,5%,  $p < 0,01$ ). Cualitativamente las imágenes 123I-FP-CIT SPECT fueron normales en 29 pacientes con PIF (90,6%) y anormales en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, evidenciándose con esta técnica de imagen altos niveles de precisión diagnóstica. En conclusión, PIF y EP son difíciles de diferenciar basándose exclusivamente en los signos clínicos. La precisión del diagnóstico clínico podría ser mejorada de manera mas fiable con la introducción en el algoritmo diagnóstico del SPECT con 123I-FP-CIT.

## *INTRODUCCION*

## 1.INTRODUCCION

### 1.1- ENFERMEDAD DE PARKINSON

#### 1.1.1- HISTORIA

Las manifestaciones clínicas de la EP eran ya conocidas por la medicina India. Documentos vedas de 2000-1500ac, describen a pacientes temblorosos con dificultad en la concentración del pensamiento para quienes se aconsejaba la planta *mucura pruriens* que contiene 3% de levodopa.

En el tiempo de los grandes médicos y filósofos griegos, como Hipócrates, se hacía referencia al temblor en personas cuyas manos estaban en reposo.

Galeno distinguió el temblor de reposo del producido durante el movimiento.

Leonardo Da Vinci, en 1500, relata la existencia de personas que realizaban movimientos anormales e involuntarios y que a la vez sentían una enorme dificultad para realizar las tareas que deseaban ejecutar.

Pero fue el británico James Parkinson quién dio, en 1817, la primera definición detallada de la enfermedad, a la que llamó “parálisis agitante”; describiéndola como: “movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados», recogida en su libro *“Ensayo sobre la parálisis agitante”* (Figura 1).

Varias décadas más tarde, Jean-Martin Charcot completó la definición de la patología y la bautizó como 'enfermedad de Parkinson', en reconocimiento al trabajo de James Parkinson. Charcot observó con detalle a sus pacientes y destacó la rigidez que presentaban.

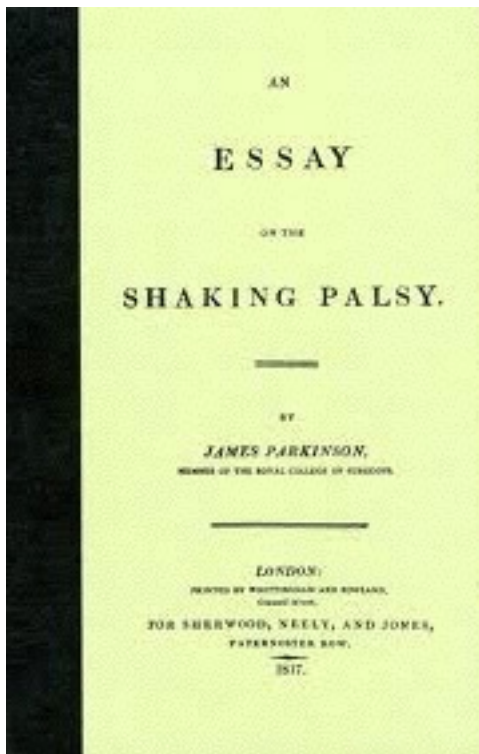


Figura1. Ensayo sobre la parálisis agitante. James Parkinson 1817.

En 1913, el patólogo alemán Friederich H Lewy describe por primera vez los cuerpos de Lewy, en pacientes fallecidos por EP. Son inclusiones neuronales intracitoplásmicas que con técnicas de hematoxilina y eosina se visualizan como cuerpos eosinófilos con un halo claro (Figura 2).

En 1919 Tretiakoff descubre el área del cerebro implicada en la enfermedad, localizándola en la sustancia negra situada en el mesencéfalo, la parte superior del tronco encefalo.

En los años cincuenta comenzaron las investigaciones con la dopamina. En 1961, el equipo liderado por el bioquímico austriaco Oleh Hornykiewicz, descubrió que la enfermedad de Parkinson era debida a la deficiencia de la dopamina cerebral.

El sueco Arvid Carlsson y su equipo recibieron el Premio Nobel de Medicina en el año 2000. En sus estudios describen la forma en que la dopamina se distribuye en las distintas regiones del cerebro, sobre todo en los ganglios basales y su relación con el movimiento. A partir de éste hallazgo se estudia la eficacia de la levodopa, que constituye hoy en día el núcleo del tratamiento para la enfermedad de Parkinson (1,2,3).

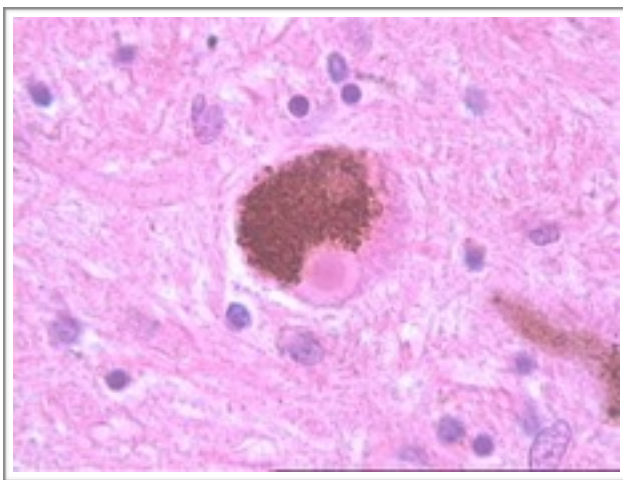


Figura 2. Cuerpo de Lewy clásico en la sustancia negra

### 1.1.2- ETIOLOGIA

La mayoría de los casos de EP se consideran de etiología idiopática. Se cree que la causa de la enfermedad se debe a una combinación de factores genéticos y medioambientales que pueden variar de una persona a otra (4).

La EP se presenta habitualmente de forma esporádica. Existen diversas variantes de origen genético; la mayoría se transmiten de forma mendeliana, pero en otras el patrón de herencia es desconocido. En algunas formas todavía se desconoce el gen involucrado.

Otras teorías sugieren que la enfermedad de Parkinson puede resultar de la acción de tóxicos ambientales sobre una base genética susceptible. Determinadas sustancias químicas tóxicas como los pesticidas pueden producir síntomas parkinsonianos. El MPTP, se usa como modelo para la enfermedad de Parkinson, produce parkinsonismo en humanos y animales. Es una protoxina que es captada selectivamente por las neuronas dopaminérgicas

El antecedente de traumatismo craneoencefálico, se encuentra con mayor frecuencia que en la población general. Los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico desarrollan EP con una probabilidad cuatro veces mayor que las que no tienen este antecedente.

Factores ambientales y demográficos que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de EP idiopática incluyen la edad, el sexo, estado de estrógeno, la raza y la exposición a los pesticidas. De todos los factores, la edad, es el más altamente ligado al aumento en la incidencia de enfermedad de Parkinson, afectando al 1-2% de la población mayor de 65 años. En edades tempranas, antes de los cuarenta años, la enfermedad de Parkinson es excepcional y su prevalencia es menor del 1/100000 (4,5).



### 1.1.3-PATOGENIA

Las características patológicas de la EP incluyen la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra junto con la formación de cuerpos de inclusión neuronales intracitoplásmicos (cuerpos de Lewy). Esto conlleva a una deplección de dopamina del sistema nigroestriado, aunque también existe una disminución en otras áreas cerebrales como el sistema mesolímbico y mesocortical (6). Esta disminución de dopamina en el estriado da lugar a la alteración de los circuitos neuronales que regulan el movimiento (Figura 3).

Los cuerpos de Lewy también se pueden encontrar en el locus ceruleo, núcleos basales, hipotálamo, corteza cerebral, los núcleos motores de los nervios craneales y los componentes centrales y periféricos del sistema nervioso autónomo.

En definitiva, la degeneración del sistema dopaminérgico constituye el aspecto patológico fundamental de la enfermedad de Parkinson y es lo que determina en gran medida las manifestaciones clínicas del síndrome parkinsoniano.

Sin embargo, la degeneración de la sustancia negra no es uniforme, estando más afectadas las capas ventrolaterales que se proyectan al putamen dorsal que las regiones dorsomediales que se proyectan a la cabeza del caudado, a diferencia de lo que ocurre en el proceso de envejecimiento normal en el que la pérdida del neuronal es menor en la región ventrolateral de la sustancia negra. Esta distribución se corresponde con un déficit de dopamina más importante en el putamen sobre todo posterior. Este hecho se traduce en que las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con EP y su progresión sean características (4,5,6,7) (Fig 4).

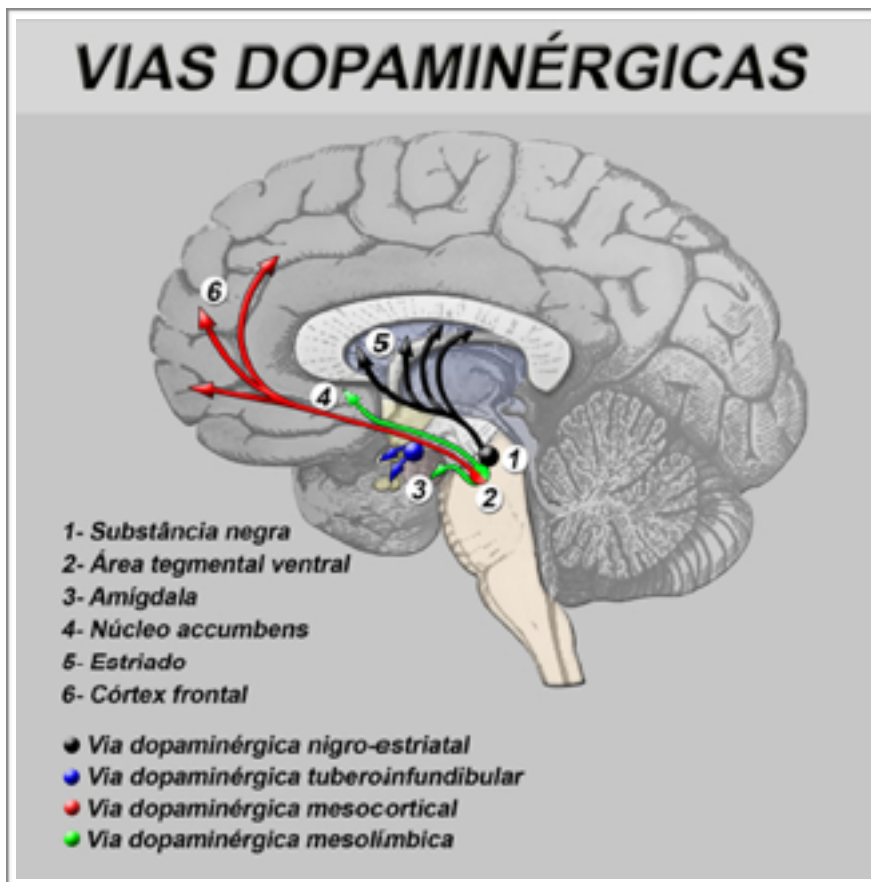


Figura 3. Esquema de las vías dopaminérgicas.

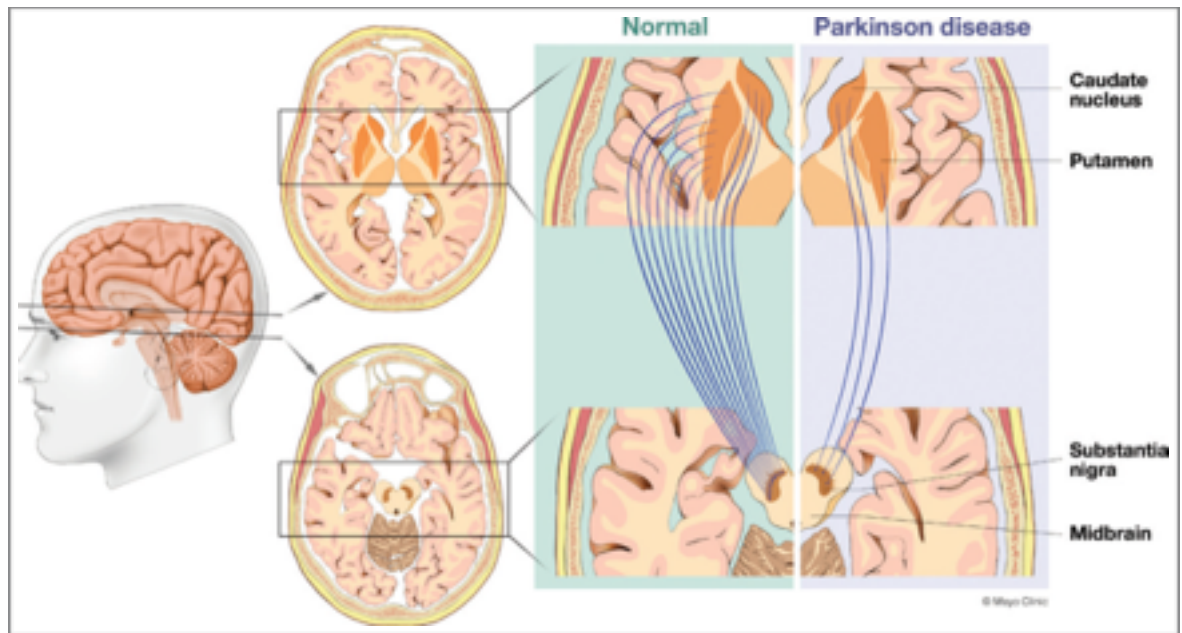


Figura 4. Ilustración de la pérdida de neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la pars compacta de la sustancia negra hacia el estriado.

### 1.1.4- CARACTERISTICAS CLINICAS

Los síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson son: temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural.

A veces, alguno de estos síntomas suele estar ausente en la enfermedad temprana, especialmente en pacientes más jóvenes. Aunque las características motoras definen la clínica, varias características no motoras normalmente están presentes, como la disfunción autonómica, alteraciones cognitivas, cambios psiquiátricos, síntomas sensoriales, y perturbaciones del sueño.

El temblor de reposo, con una frecuencia de 3-5 Hz, es el primer síntoma en el 70% de pacientes con enfermedad de Parkinson. El temblor es por lo general asimétrico al inicio de la enfermedad y empeora con la ansiedad, con la actividad motora contralateral y durante la deambulación.

El temblor de reposo en miembros inferiores es mucho menos común que en las manos como signo clínico de presentación.

La rigidez, definida como un aumento de la resistencia al movimiento pasivo, es un signo clínico frecuente y es el responsable de la postura flexionada que adoptan muchos pacientes. Se puede encontrar una rigidez en rueda dentada en una extremidad sin temblor, pero suele ser más pronunciada en la extremidad más trémula. La rigidez se ve reforzada por actividad motora contralateral o la ejecución de tareas mentales.

La bradicinesia (o en su forma más grave la acinesia) es el síntoma más incapacitante de la EP. Consiste en lentitud de los movimientos voluntarios asociado a disminución de los movimientos automáticos, como el balanceo de los brazos al caminar.

En un principio se manifiesta por las dificultades en las tareas motoras finas, como puede ser abrocharse los botones o en la escritura.

La inestabilidad postural se refiere al desarrollo gradual de la falta de equilibrio, dando lugar a un aumento del riesgo de caídas. La marcha se convierte más lenta, con giros en bloque. La congelación de la marcha se caracteriza por la dificultad en comenzar a caminar o llamativa vacilación al girar o llegar a un obstáculo. Las anomalías posturales y de la marcha son infrecuentes en el inicio de la enfermedad y suelen aparecer cuando la enfermedad progresa.

La disfunción autonómica se manifiesta generalmente por estreñimiento, polaquiuria e hipotensión ortostática. Aparece aproximadamente en el 40% de los individuos, aunque es observado en más del 80% en la etapa final.

La combinación de demencia y los medicamentos utilizados para tratar parkinsonismo pueden provocar alucinaciones y comportamientos psicóticos en algunos casos. La depresión es un síntoma común que afecta a casi la mitad de los pacientes.

Las alteraciones del sueño son también comunes en este trastorno y tienen causas diferentes como la rigidez nocturna, la nicturia, y los trastornos del sueño REM (8,9)(Tabla 1).

Tabla 1. Clínica de la Enfermedad de Parkinson

---

### síntomas motores

---

Rigidez, bradicinesia, temblor, inestabilidad postural

Hipomimia, disartria, disfagia, sialorrea

Disminución balanceo brazos, festinación de la marcha, dificultad al levantarse de una silla, dar vuelta en la cama

Micrografía, lentitud en las actividades de la vida diaria (cortar alimentos, alimentación, higiene)

Reflejo glabellar, blefaroespasma, la distonía, deformidad del cuerpo, escoliosis, camptocormia

---

### síntomas no motores

---

Deterioro cognitivo, bradifrenia, fenómeno “palabra punta de la lengua”

Depresión, la apatía, anhedonia, fatiga, otros problemas psiquiátricos y de comportamiento

Síntomas sensoriales: anosmia, ageusia, dolor (hombro, espalda), parestesias

Disautonomía (hipotensión ortostática, estreñimiento, urinario y disfunción sexual, sudoración anormal, seborrea), pérdida de peso

Trastornos del sueño (trastorno del sueño REM, sueños vívidos, somnolencia diurna, fragmentación del sueño)

### 1.1.5-DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson se basa fundamentalmente en la historia clínica y la exploración neurológica, aunque para el diagnóstico de EP cierta se necesita confirmación histopatológica en la autopsia.

Del análisis retrospectivo de las casuísticas clínicas de las que se disponía del resultado histológico, se han desarrollado criterios para el diagnóstico clínico de la EP. Entre los utilizados más comúnmente, se consideran importantes los criterios de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, que identifican:

1. Síntomas esenciales para el diagnóstico de EP.
2. Criterios de exclusión para el diagnóstico de la EP.
3. Criterios de apoyo al diagnóstico de la EP.

Otras revisiones de los criterios diagnósticos de la EP subrayan la importancia de que el diagnóstico clínico se base en la combinación de algunos signos motores 'cardinales' y en la exclusión de síntomas considerados 'atípicos' (10).

Las pruebas complementarias que pueden ayudar al diagnóstico de la EP son:

**Respuesta farmacológica a la levodopa.** Se presenta en el 94-100% de los casos, aunque con excepciones esporádicas. Constituye un requisito necesario para el diagnóstico, pero no exclusivo, dado que puede encontrarse también en el inicio de las formas atípicas (AMS, PSP, DCB)

**Técnicas de imagen morfológicas.** La TAC no evidencia alteraciones específicas en la EP; sin embargo, su uso permite excluir el posible origen secundario del cuadro clínico (por ejemplo, hidrocefalo normotensivo, lesiones vasculares o de otra naturaleza). La RM cerebral es generalmente normal en la EP idiopática; sin embargo, es posible observar a veces una hipointensidad de la pars compacta de la sustancia negra (en la secuencia T2) en pacientes con la EP ó con parkinsonismo atípico.

**Técnicas de imagen funcional.** El SPECT y el PET con radiofármacos específicos que tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EP.

**Test sentido del olfato.** Se ha detectado que la anosmia puede ser un marcador presintomático de la EP. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con hiposmia severa tiene un patrón de hipometabolismo cerebral similar al de los pacientes con EP.

**Tests neuropsicológicos.** Detectan el grado de afectación cognitiva. Esto suele aparecer en las fases avanzadas de la enfermedad

**Técnicas neurofisiológicas.** Se han valorado estudios de análisis funcional del sistema nervioso autónomo por su posible relevancia diagnóstica. En general, tales investigaciones no parecen proporcionar resultados típicos o exclusivos de la EP.

**Estudios neurobioquímicos e inmunológicos.** No se ha demostrado que exista ningún marcador biológico para el diagnóstico de la enfermedad. Los péptidos  $\alpha$ -sinucleína y  $\beta$ -tau han sido objeto de investigaciones. Estudios sobre los niveles en LCR de la proteína DJ-1 son también interesantes como posibles marcadores de la enfermedad (11).



En los pacientes que están en una fase precoz de la enfermedad, el diagnóstico clínico suele ser difícil; se necesita muchas veces un periodo de observación para llegar al diagnóstico de EP.

Este escenario conlleva a una serie de problemas diagnósticos aún por resolver. La ausencia de un marcador diagnóstico y la variabilidad en la presentación de los síntomas, en la evolución de la enfermedad y en la respuesta farmacológica, nos pueden llevar a errores diagnósticos (10,12).

### 1.1.6-TRATAMIENTO

La EP es una enfermedad degenerativa progresiva, para la que hoy en día no existe tratamiento curativo. Los fármacos utilizados están orientados a restablecer los niveles de dopamina estriatal mediante la administración de los siguientes fármacos:

#### **LEVODOPA**

Es la base del tratamiento utilizado en la EP. Es un precursor de la dopamina. La levodopa se almacena en las neuronas dopaminérgicas donde se convierte en dopamina, a través de la enzima dopa-descarboxilasa liberándose a continuación. El problema es que el exceso del fármaco es metabolizado en otros lugares y da lugar a efectos adversos, para ello se combina con inhibidores de la dopa-descarboxilasa (carbidopa, benserazina). Presenta un efecto similar sobre todos los síntomas, siendo especialmente útil para mejorar la bradicinesia.

#### **INHIBIDORES DEL METABOLISMO DE LA DOPAMINA**

Aumentan la biodisponibilidad de la dopamina mediante inhibición de las monoaminooxidasas (MAO intracelulares o de la COMT extracelular). Son especialmente útiles en el aumento de la duración de tiempo obtenido de tratamiento con levodopa. Podrían empeorar los efectos secundarios de la levodopa. Se pueden administrar junto con Levodopa y permiten reducir su dosis.

#### **AGONISTAS DOPAMINERGICOS**

Actúan principalmente sobre los receptores de dopamina postsinápticos. Son menos eficaces que la levodopa (bromocriptina, pergolide, lisuride). Uno de ellos es la apomorfina, que es un agonista dopaminérgico de acción corta

que se puede administrar de forma subcutánea, intranasal ó sublingual. Es útil en el control de las fluctuaciones motoras.

### **AMANTADINA**

Es una novedosa droga antiparkinson. Aumenta la síntesis y liberación de dopamina endógena. También tiene una acción anticolinérgica.

Se podrían mejorar los síntomas en parte por el antagonismo del receptor NMDA y en parte mediante el aumento de la liberación de dopamina. Actualmente, se utiliza en gran medida para aliviar las discinesias mediante el aumento de la liberación de dopamina.

### **ANTICOLINERGICOS**

Bloquean los receptores colinérgicos y muscarínicos. Corrigen el exceso de acetilcolina central originado por el déficit de dopamina. Son útiles en el temblor y la rigidez

### **CIRUGIA**

#### **TALAMOTOMIA**

Es un tratamiento útil para el temblor, pero tiene poco efecto sobre la bradicinesia o rigidez.

#### **PALIDOTOMIA**

Este tratamiento que puede ser útil en la reducción de la rigidez, discinesia, y el temblor. No se recomienda la palidotomía bilateral a causa de la mortalidad aumentada en los pacientes.

#### **ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA**

Este procedimiento implica la implantación estereotáxica de electrodos en diversas estructuras subcorticales. La estimulación nuclear del subtálamo produce los mejores resultados en los pacientes con enfermedad de

Parkinson (>80% de reducción de la puntuación en la escala de calificación de la enfermedad UPDRS), reduciendo tanto la rigidez como la bradicinesia. También puede conducir a la reducción de tratamiento, mientras que la estimulación globo pálido interno, probablemente, no lo hace. Sin embargo, la estimulación nuclear subtálmica es la más difícil, ya que el subtálamo es de pequeño tamaño.

### **TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR**

La selegilina y un inhibidor de la MAO-B, se pensaba que podrían retrasar la progresión de la pérdida neuronal en la EP. Estos fármacos pueden disminuir el daño oxidativo y, de este modo, retardar la progresión de la enfermedad, aunque la confirmación de este efecto no está del todo claro.

La selegilina parece retrasar la necesidad de tratamiento con levodopa, pero no está totalmente confirmado si tiene cualquier efecto neuroprotector.

Nuevas estrategias tienen como objetivo evitar la pérdida progresiva de las neuronas nigroestriatales. Estas incluyen quelantes de hierro, antioxidantes, antagonistas del glutamato, antagonistas tirosina-quinasa, inhibidores de la óxido nítrico-sintasa y factores tróficos. A pesar del éxito en los estudios en animales, los efectos clínicos han sido hasta ahora decepcionantes.

### **TRATAMIENTO CON CELULAS MADRE**

La terapia con células madre para la enfermedad de Parkinson idiopática se ha considerado desde la década de 1980. Varias series de casos de pacientes sometidos a la implantación de las células madre productoras de dopamina en varias partes del cuerpo estriado han demostrado mejoras en la UPDRS de los pacientes. Un estudio post-mortem ha demostrado la supervivencia a largo plazo del injerto implantado. Estas técnicas aún necesitan seguir desarrollándose y podrían resultar de un gran beneficio para los pacientes con la enfermedad (3,13 ,14).

## ***1.2- PARKINSONISMO FARMACOLOGICO***

Históricamente, esta entidad surge en 1950 con el uso de las fenotiacidas. Se define como la aparición de un síndrome parkinsoniano en pacientes tratados con fármacos que pueden dañar la función dopaminérgica. Además, no debería haber ninguna historia previa de parkinsonismo antes de el uso del medicamento causante (15)

El parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) es la segunda causa de parkinsonismo después de la enfermedad de Parkinson. Representa el 20% de los casos de parkinsonismo, o hasta el 50% según las series estudiadas. Sin embargo todavía es una entidad poco reconocida que tiene un impacto significativo en la calidad de vida, especialmente en la población anciana y polimedicada.

Se ha considerado que el PIF presenta una serie de manifestaciones clínicas características: síndrome rígido acinético, discinesias tardías, discinesias orolinguales, acatisia, un curso clínico estático, simetría de los síntomas, temblor de acción o ausencia de temblor, falta de respuesta a la levodopa y el más característico que es el temblor mandibular de baja frecuencia y elevada amplitud. Algunos estudios afirman que el PIF es a menudo prácticamente indistinguible de la EP (16) (Tabla 2).

La etiología del PIF está relacionada con la toma de fármacos que bloquean los receptores de la dopamina ó que disminuyen los niveles de dopamina almacenada en pacientes con un sistema dopaminérgico presináptico indemne. También pueden poner en evidencia una EP subyacente en situación preclínica. Estos fármacos producen un estado funcional dopaminérgico deficiente y por tanto causan síntomas clínicos que simulan a la EP (17,18,19,20)

Tabla 2. Claves clínicas parkinsonismo inducido por fármacos (PIF)

- Frecuente en ancianos
- Simetría de los síntomas
- Presencia precoz de temblor postural
- Demencia puede estar presente antes desarrollo de parkinsonismo
- Temblor mandibular
- Discinesias tardías
- No respuesta a Levodopa
- Discinesias oro-linguo-faciales

### 1.2.1-FACTORES DE RIESGO

Se han identificado los siguientes factores de riesgo:

- **Edad avanzada.** Los cambios relacionados con la edad en el sistema dopaminérgico nigroestriatal incluyen una disminución del contenido de dopamina en el estriado. Sin embargo, algunos fármacos, como el haloperidol, suelen inducir parkinsonismo en sujetos menores de 40 años.
- **Sexo femenino.** Las diferencias respecto al sexo pueden ser explicadas por factores como: mayor dosis por kg de peso en las mujeres, una mayor fidelidad al tratamiento ó mayor consumo de fármacos. Existen evidencias de que los estrógenos pueden desempeñar algún papel ya que se sabe que tienen un efecto antidopaminérgico en el sistema extrapiramidal. Generalmente el parkinsonismo empeora con la terapia estrogénica.
- **Dosis y tiempo de exposición.** Cuanto mayor es la dosis y el tiempo de exposición el riesgo de sufrir parkinsonismo se incrementa.
- **Antecedente de temblor esencial.** Tienen mayor susceptibilidad a desarrollar PIF, aunque no de EP
- **Diferencias genéticas.** En relación a el metabolismo de los fármacos, susceptibilidad individual, por ejemplo acetiladores lentos (21).
- **Atrofia cerebral.** Un aumento de tamaño de los ventrículos laterales se ha asociado a un mayor vulnerabilidad a desarrollar PIF
- **Melatonina.** Alteraciones en la secreción de melatonina se han asociado a con la fisiopatología de los trastornos del movimiento inducidos por

fármacos. La melatonina inhibe la liberación de dopamina del estriado y del sistema límbico por un mecanismo gabaérgico

- **Otros factores de riesgo.** La diabetes mellitus, déficits cognitivos, comportamiento suicida, alteración en la función de los plexos coroideos, desarrollo temprano de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

El parkinsonismo farmacológico se desarrolla durante el primer mes de la toma de fármacos en el 60% de los pacientes y durante los 3 primeros meses en el 90%, pero en algunos casos puede aparecer incluso años después del comienzo de la toma de la medicación.

Los síntomas desaparecen habitualmente a las semanas o pocos meses tras la suspensión del fármaco responsable (60-70% en menos de 7 semanas), pero a veces esta remisión de los síntomas puede tardar años (22,23)

### 1.2.2-FARMACOS

Los fármacos pueden ser clasificados según el riesgo relativo de producir PIF (Tabla 3). Los antipsicóticos de primera generación como el haloperidol tienen un alto riesgo de desarrollar PIF al bloquear potentemente los receptores D2 dopaminérgicos; sin embargo los antipsicóticos atípicos producen parkinsonismo en determinados sujetos a dosis moderadas o elevadas, esto es debido, a que tienen cierta acción agonista dopaminérgica y preferencia por otros subtipos de receptores (24,25).



Tabla3. Fármacos clasificados según el riesgo de desarrollar PIF

<b>Riesgo alto de PIF</b>	<b>Bloqueo de los receptores D2</b>	<b>Antipsicóticos típicos</b>	haloperidol, proclorperazina, tioxantenos, amisulprida, flupentixol, flufenazina, levomepromazina, pimozida promazina, sulpirida, tioridazina, zuclopentixol
		<b>antipsicóticos atípicos</b>	risperidona, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol
	<b>Deplección de dopamina</b>		tetrabenacina , reserpina
	<b>Bloqueo de la síntesis de dopamina</b>		Alfametildopa
	<b>Antagonistas de los canales del calcio</b>		flunaracina, cinarazina
	<b>Antieméticos</b>		metoclopramida, levosulpiride clebopride

<b>Riesgo intermedi o de PIF</b>	<b>Bloqueo de los receptores D2 (atípico)</b>		<b>quetiapina, clozapine</b>
	<b>Antagonista de los canales de calcio</b>		<b>diltiacem, verapamil</b>
	<b>Antiepilépticos</b>		<b>Valproato, fenitoina</b>
	<b>Estabilizadores del humor</b>		<b>Litio</b>
<b>Riesgo bajo de PIF</b>	<b>Antiarrítmicos</b>		<b>amiodarona procainamida</b>
	<b>Inmunosupresores</b>		<b>Ciclosporina y tacrolimus</b>
	<b>Antidepresivos</b>		<b>Fuoxetina, sertralina,  moclobemida, fenelcina</b>
	<b>Antivirales</b>		<b>Aciclovir, vidaravina, antiVIH</b>
	<b>Estatinas</b>		<b>lovastatina</b>
	<b>Antifúngicos</b>		<b>anfotericina B</b>
	<b>Hormonas</b>		<b>levotiroxina, medroxiprogesterona ,epinefrina</b>

### 1.2.3- PATOGENIA

Se ha sugerido que existen tres mecanismos para explicar la aparición de la clínica parkinsoniana tras la toma de fármacos bloqueantes de los receptores de dopamina:

- El más habitual es que se deba exclusivamente al bloqueo de los receptores. En este caso se produce la remisión completa de los síntomas en un tiempo variable tras la retirada de la medicación
- También es posible que la aparición del parkinsonismo farmacológico desenmascare un parkinsonismo degenerativo subyacente y tras suspender la medicación se mantenga e incluso empeoren los síntomas parkinsonianos. Esta posibilidad ocurre en presencia de una disfunción nigroestriatal subclínica
- Otra posibilidad es que tras suspender la medicación responsable se produzca una remisión de los síntomas, pero que reaparezcan un tiempo después. Este hecho se explicaría porque se trata de pacientes con EP subclínica en fase muy inicial antes del tratamiento, por lo que existe una predisposición a la aparición de los síntomas parkinsonianos cuando se administran agentes bloqueantes de los receptores de dopamina y cuando estos se suspenden vuelve a la situación de enfermedad subclínica (26)

El reconocer si detrás de un parkinsonismo farmacológico existe una EP subclínica es importante no sólo desde el punto de vista del manejo terapéutico, sino también desde el punto de vista pronóstico, pero en cualquiera de estos casos el diagnóstico clínico es difícil. Cuando se sospecha la existencia de parkinsonismo farmacológico se debe suspender, siempre que sea posible, la medicación que se considere responsable de la aparición del cuadro.

Cuando la mejoría de la sintomatología se alarga excesivamente o bien cuando el parkinsonismo aparece con dosis muy bajas que no justifican el bloqueo de los receptores de dopamina, el SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT podría aportar datos como se demuestra en este trabajo.

### **1.3- TECNICAS DE NEUROIMAGEN**

Las técnicas de neuroimagen son todas aquellas exploraciones que generan imágenes del sistema nervioso central. Estas técnicas pueden ser estructurales ó funcionales según la información que aporten .

Dentro de las técnicas de neuroimagen estructurales estarían el TC, la RM y la arteriografía, cuya información es básicamente anatómica.

Las técnicas de neuroimagen funcionales serían el SPECT y el PET. Estas utilizan un trazador radioactivo y representan a través de una imagen un fenómeno fisiológico o bioquímico, es decir, nos informan del funcionamiento cerebral. Son imágenes funcionales, fisiológicas o incluso moleculares. Recientemente la RM espectroscopia y la RM perfusión también aportan información funcional.

Las gammacameras SPECT y el PET según el radiofármaco empleado pueden valorar distintos aspectos como la perfusión sanguínea cerebral ó la neurotransmisión (27,28).

Las gammacámaras SPECT constan básicamente de una camilla, un gantry y los detectores cabezales. Los cabezales están montados sobre el gantry, que les permite girar alrededor del paciente consiguiendo el paso del detector cabezal por cualquier ángulo. Este ángulo de rotación se elige según el órgano o estructura de la que se quiere obtener la imagen. La camilla debe estar confeccionada con materiales que atenúen poco la radiación gamma; debe ser angosta para permitir un radio de giro pequeño y móvil en distintas direcciones. La camilla posee movimientos sincronizados con el giro de los cabezales para poder realizar órbitas elípticas o de contorno, además de las órbitas circulares.

Dado que el paciente debe permanecer quieto durante la adquisición del estudio, se adosan accesorios a la camilla como el soporte de la cabeza, los apoyabrazos y las cintas de sostén.

La gammacámara es un sistema que convierte los fotones de alta energía procedentes de los radiofármacos administrados al paciente y distribuidos fisiológicamente por su organismo en una imagen de la distribución espacial de ese radiofármaco dentro del paciente. Para ello es necesario un sistema de detección de la radiación, convertir esa radiación en una señal y un sistema informático que procese esa señal de forma adecuada.

La detección de la radiación se realiza con el conjunto formado por el colimador y el cristal de centelleo. El colimador realiza una función similar a la del enfoque de la imagen. En los estudios de neurología se suelen utilizar los de orificios convergentes “fan beam” que amplían la imagen. Posteriormente, un cristal de centelleo absorbe los fotones gamma y los convierte en luz visible. Acoplado al cristal existe un sistema transductor, que convierte los fotones de luz visible en señal eléctrica. El sistema de uso más extendido hasta ahora es el formado por una matriz de fototubos multiplicadores. Esta corriente eléctrica es convertida en una señal digital por la electrónica situada a la salida de los tubos fotomultiplicadores, lista para ser procesada por los programas de análisis implementados en la gammacámara (Figura 5).

Para los estudios de neurología se realiza una adquisición tomográfica que consiste en la obtención de una secuencia de proyecciones planares a distintos ángulos de una fuente emisora tridimensional (paciente). En estas proyecciones adquiridas alrededor del paciente, cada línea de datos es el perfil de cuentas correspondiente a la actividad de un corte. La distribución de radiactividad en dicho corte se obtendrá reconstruyendo la información de las distintas proyecciones (por retroproyección filtrada o por un algoritmo iterativo). En resumen, a partir de la adquisición de proyecciones

bidimensionales y con los algoritmos de reconstrucción adecuados, se puede realizar una inversión de los datos y obtener la distribución del objeto fuente. Los sistemas de SPECT modernos son equipos de dos o más cabezales de detectores, pudiéndose adquirir la misma información en la mitad de tiempo o aumentar la sensibilidad de detección manteniendo el mismo tiempo de adquisición por proyección.

Los sistemas utilizados en el SPECT cerebral serán preferiblemente equipos de múltiples cabezales detectores o incluso equipos dedicados al cerebro, ya que en general producen imágenes de mejor calidad. El tiempo de adquisición debe ser suficiente para adquirir entre 3 y 5 millones de eventos. La rotación de los cabezales detectores alrededor de la cabeza del paciente se realizará con el menor radio de giro posible; con un muestreo angular igual o menor a  $3^\circ$  (al menos 120 proyecciones) en una órbita de  $360^\circ$  y con una matriz de adquisición de  $128 \times 128$ . Puede ser necesaria la aplicación de un factor de zoom para que el tamaño de pixel sea entre un tercio y la mitad de la resolución espacial esperada. La reconstrucción se realiza por retroproyección filtrada o algoritmo iterativo. Con el objeto de mejorar la imagen reconstruida se utilizan los filtros. El filtrado de los estudios se hace bien con un filtro aplicado a las proyecciones o con un filtrado posterior a la reconstrucción. El filtro mas utilizado durante el proceso reconstrucción es el filtro Rampa. La selección de un filtro óptimo supone encontrar una relación de compromiso entre ruido y definición de la imagen. Debe de aplicarse siempre la corrección de atenuación (29,30,31).

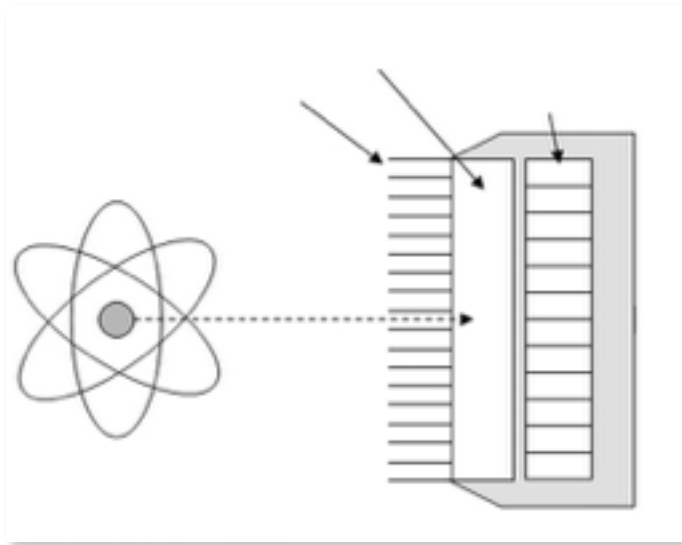


Figura 5: Principios de la imagen SPECT: átomo emisor de fotones y detección en el cabezal de la gammacámara, que gira para obtener las distintas proyecciones. El cabezal esta formado por: colimador (flecha mediana),cristal (flecha grande) y tubos fotomultiplicadores (flecha pequeña).



## **1.4- IMAGEN DEL SISTEMA DOPAMINERGICO**

La transmisión de impulsos a través de la sinapsis es un evento químico conocido como neurotransmisión. Las técnicas de SPECT y PET, con el uso de radiofármacos específicos para determinados elementos del espacio sináptico, permiten la obtención de imágenes y la cuantificación de sistemas de neurotransmisión.

La aplicación de esta tecnología ha alcanzado un gran desarrollo en el estudio del sistema dopaminérgico, debido a la disponibilidad de numerosos radioligandos específicos de diversos marcadores de función dopaminérgica pre y postsináptica para su utilización mediante SPECT y PET. Esto ha aportado mucha información sobre la fisiopatología de los síndromes parkinsonianos (32,33)

La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina en el citosol de las neuronas dopaminérgicas. La tirosina se metaboliza por la tirosinahidroxilasa a levodopa y posteriormente es descarboxilada mediante dopa descarboxilasa a dopamina (Figura 6).

La dopamina es almacenada en vesículas localizadas en la parte terminal del axon neuronal. Por acción de un transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) y se libera a la sinapsis mediante exocitosis.

La dopamina liberada se une a los receptores dopaminérgicos postsinápticos y la no unida es recaptada por los transportadores presinápticos y almacenada de nuevo en las vesículas. Existen 5 tipos de receptores dopaminérgicos postsinápticos que constituyen 2 familias el tipo D1 y el tipo D2, que son los relacionados con la actividad motora

La síntesis de dopamina se autorregula por la inhibición de la tirosina hidroxilasa, la liberación de dopamina al espacio sináptico y la densidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos.

Este sistema de autorregulación es el que determina que los síntomas de la EP no aparezcan hasta que la degeneración de las neuronas de la sustancia negra no alcanza el 60-70%.

El transportador de dopamina DAT es una proteína de las terminaciones nerviosas responsable de la recaptación de la dopamina de la sinápsis. Se ha demostrado que el DAT está presente exclusivamente en las neuronas que sintetizan la dopamina, es por tanto un marcador específico de estas neuronas en el SNC.

Se encuentra distribuido en los axones y membranas de los axones, además de función específica en la sinápsis dopaminérgica, ejerce una función reguladora de los niveles de dopamina extracelular en el estriado. La mayor concentración de DAT se encuentra en el estriado y en el tubérculo olfatorio, con niveles muy inferiores en amígdala, hipocampo hipotálamo, algunos núcleos talámicos y neo cortex. Farmacológicamente el DAT es el sitio diana de diversas drogas de abuso, como la cocaína y la anfetamina y compuestos terapéuticos como el bupropion y el metilfenidato.

Debido a que la distribución del DAT coincide con la innervación dopaminérgica, se han desarrollado diversos trazadores derivados del tropano, análogos de la cocaína, que permiten medir in vivo la densidad de DAT mediante SPECT y PET (34).

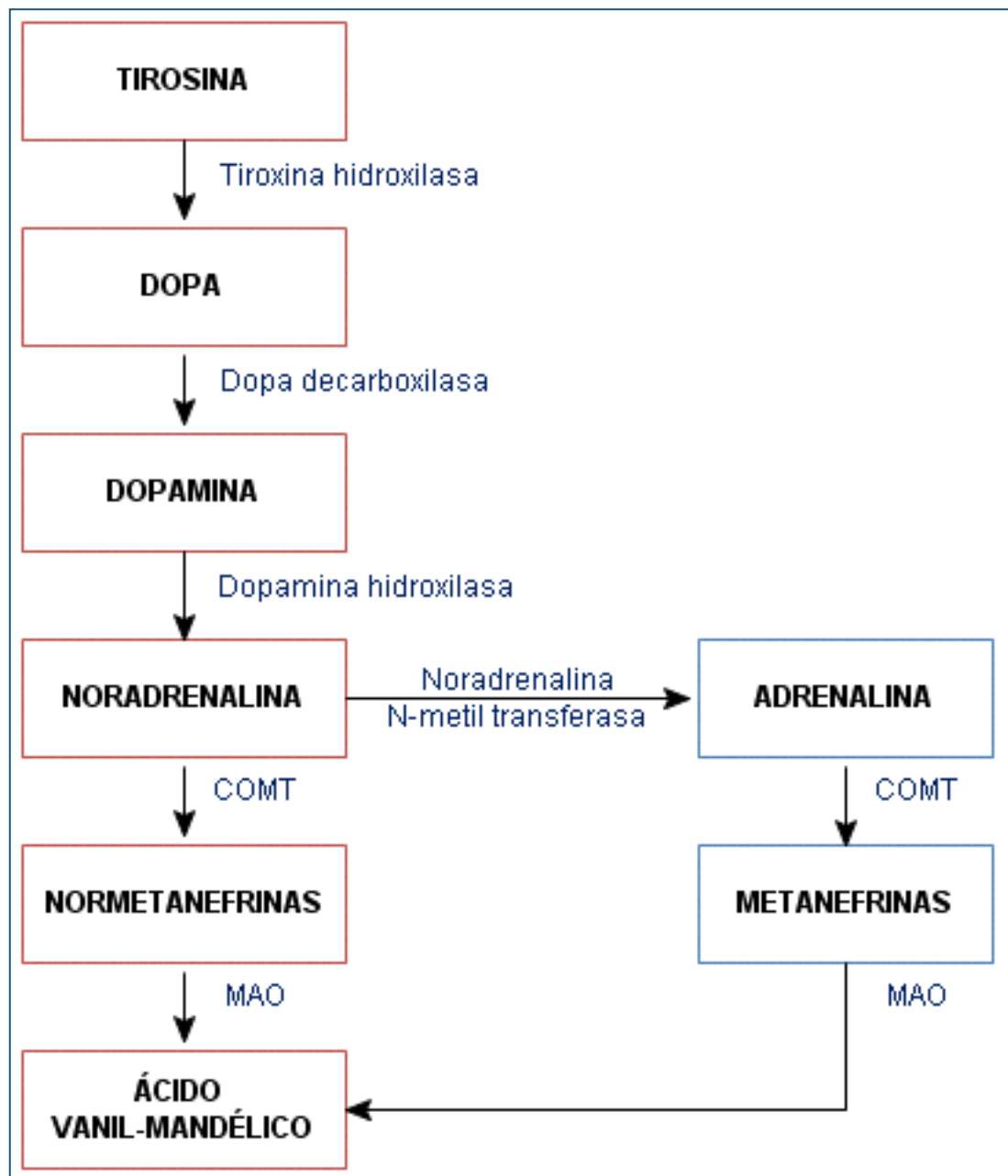


Figura 6:Esquema de la síntesis de dopamina

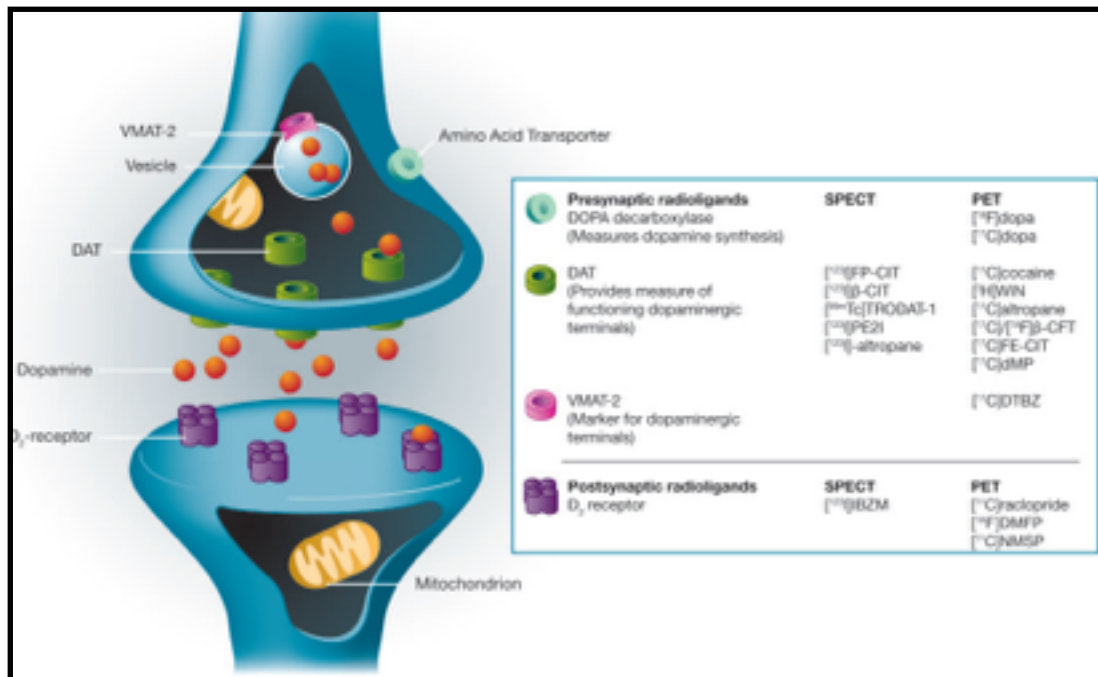


Figura 7. Radiofármacos utilizados en el sistema dopaminérgico. Esquema de sinapsis dopaminérgica, con los distintos componentes del sistema de neurotransmisión y los principales radioligandos utilizados en neuroimagen

### 1.4.1-SPECT con 123I-FP-CIT

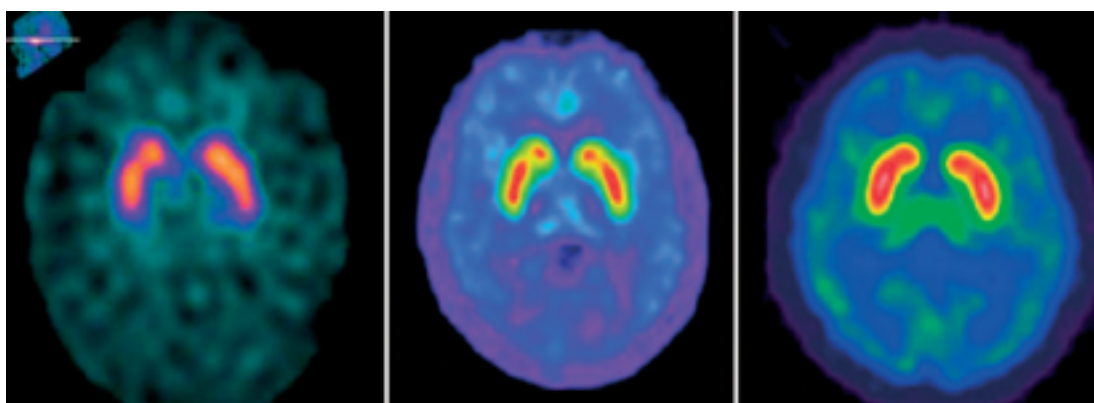
El número de radiofármacos utilizados en el SPECT es más reducido que los que existen para el PET, aunque la mayoría de estos no están disponibles para uso clínico. Sólo se utilizan de forma limitada para investigación.

Por otro lado la mayor disponibilidad de los equipos SPECT y la relativa simpleza de los métodos que pueden aplicarse al estudio de la neurotransmisión mediante SPECT hacen de ésta, una técnica rentable y una herramienta apropiada para la clínica. Además los isótopos utilizados para obtención de imágenes SPECT, la mayoría de ellos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{123}\text{I}$ , tienen vida media mas larga.Los utilizados para el PET requieren en ocasiones un ciclotrón in situ debido a su corta vida media. (Tabla 3) (Figuras 7 y 8).

El FP-CIT o ioflupano marcado con I-123 es el radiofármaco presináptico para SPECT de uso clínico mas empleado. El nombre comercial es DATSCAN. Es un análogo de la cocaína , que presenta una alta afinidad por los transpotadores de dopamina ( $k_i$  3,5nM), con una especificidad buena (selectividad DAT/SERT de 2.8/1), por lo que es un excelente marcador de las neuronas nigroestriatales. La captación se concentra en la región terminal del axon de la neurona estriatal, donde existe una alta concentración de DAT, alcanzándose la captación máxima en equilibrio a las 3-6 horas de su administración endovenosa (150-250MBq).

Tabla 3. Radiofármacos SPECT y PET utilizados en la valoración del sistema dopaminérgico

variable biológica	SPECT	PET
síntesis de dopamina		18F-DOPA 11C-DOPA
transportador de monoamina vesicular	123I-B-CIT 123I-FPCIT 99MTC-TRODAT 123I-IPT 123I-ALTROPANE	11C-DHTBZ
recaptación dopamina (DAT)		11C-NOMIFENSINA 11C-RTI-32 11C-CFT 18F-CFT 11C-B-CIT-FE
receptor D1		11C-SCH23390
receptor D2	123I-IBZM 123I-YODOSPIPERONA 123I-YODOLISURIDA 123I-EPIDEPRIDA	11C-RACLOPRIDE 11C-METILSPIPERONA 18F-ETILSPIPERONA 18FDESMETOXIFALIPRIDA 18F-FALIPRIDA 76BR-BROMOSPIPERONA 76BR-LISURIDA
Metabolismo de L-DOPA	18F-6-FLUORO-L-DOPA	
inhibidor de la MAO B	11C-DEPRENILO	
receptor de opiáceos	11C-DIPRENOFINA	



A

B

C

Figura 8. Estudios realizados en sujetos normales con los distintos trazadores presinápticos: A) Imagen de SPECT de transportadores de dopamina con 123I-FP-CIT. B) Imagen de PET de F18-Dopa. C) Imagen de transportadores de monoamina vesicular mediante PET de C11-DHTBZ.

Se ha comprobado que la captación del radiofármaco en los estriados se correlaciona con el grado de degeneración dopaminérgica nigroestriatal y la pérdida de neuronas en la sustancia negra. Se ha comprobado también que la concentración estriatal de estos radiofármacos está disminuida en pacientes con síndromes parkinsonianos degenerativos presinápticos (EP, AMS, DCB, PSP, Demencia por cuerpos de Lewy) si los comparamos con sujetos de su misma edad.

El SPECT con 123I-FP-CIT en pacientes con EP inicial ha demostrado una reducción de la captación del trazador del 50% en el putamen contralateral al lado afecto y del 25% en el putamen contralateral al lado no afecto. Pacientes con EP establecida presentan una disminución de la captación de 60-80%. La captación en los núcleos caudados está más conservada que en putámenes, pero también está reducida en los pacientes con EP.

Otro dato característico de la EP es la marcada asimetría de la captación entre ambos putámenes; asimetría que tampoco se observa en los sujetos sanos. Esta distribución peculiar de los déficits de captación estriatal se corresponde con el patrón de degeneración regional específico que ocurre en la EP, en la que la pérdida neuronal es más acusada en la capa ventrolateral de la sustancia negra (35).

Las imágenes de SPECT con 123I-FP-CIT muestran una progresiva disminución de la captación en estriados en relación con la duración de la EP y con el incremento de la severidad de la enfermedad .

En relación a la correlación de los síntomas específicos de parkinsonismo se ha encontrado que los estudios de imagen se correlacionan mejor con la bradicinesia y con los trastornos de la marcha que con la rigidez y aunque la degeneración nigroestriatal parece ser un requisito para el desarrollo de temblor parkinsoniano, ni la severidad del temblor de reposo ni de acción se correlacionan con la densidad estriatal de DAT (36,37).

Como se ha señalado en el apartado del diagnóstico de la enfermedad de parkinson, existen limitaciones de los criterios clínicos establecidos en el diagnóstico de los parkinsonismos. Es por tanto obvia la necesidad de disponer de pruebas de imagen con biomarcadores nos proporcionen de manera objetiva la integridad o el estado de afectación del sistema dopaminérgico.

En este sentido, los estudio de neuroimagen funcional pueden aportar datos sobre: el diagnóstico presintomático, mejorar la exactitud diagnóstica, ayudar al diagnóstico diferencial, es un método objetivo de la progresión de la enfermedad, valoración del tratamiento con terapias neuroprotectoras, y como marcador de la fisiopatología que nos permita conocer los mecanismos de la enfermedad.



## *HIPOTESIS*

## *2.- HIPOTESIS*

El síndrome parkinsoniano o parkinsonismo se refiere a un grupo de enfermedades, entre las que se incluye la enfermedad de Parkinson, que se caracterizan clínicamente por la presentación de temblor, rigidez, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales.

Hay que tener en cuenta que existen una serie de situaciones que pueden producir síntomas parkinsonianos, pero que no son consecuencia de la degeneración del sistema neuronal nigroestriatal como ocurre por el efecto de determinados fármacos.

Se han descrito casos donde la enfermedad de Parkinson se pone de manifiesto en pacientes que toman algún tipo de droga antidopaminérgica; sin embargo, se desconocen si existen predictores clínicos que permitan diferenciar uno de otro.

Actualmente, existen métodos de neuroimagen funcional como el SPECT con 123I-FP-CIT para el estudio del sistema dopaminérgico que pueden ayudar al diagnóstico en este contexto clínico.

La hipótesis de este estudio es determinar que el uso de la técnica diagnóstica SPECT con 123I-FP-CIT permite establecer el diagnóstico de diferenciación entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con fármacos antidopaminérgicos y los pacientes con parkinsonismo farmacológico.

## *OBJETIVOS*

### 3.- OBJETIVOS

Objetivo Principal:

- Establecer la eficacia de la técnica diagnóstica de imagen SPECT con 123I-FP-CIT en la diferenciación del parkinsonismo farmacológico y la enfermedad de Parkinson.

Objetivos Secundarios:

- Describir las características clínicas de pacientes con parkinsonismo farmacológico y establecer si existen diferencias con los síntomas clásicos.
- Establecer si existen diferencias clínicas entre los pacientes diagnosticados de parkinsonismo farmacológico y los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con fármacos parkinsonizantes.
- Comprobar la densidad de transportador de dopamina en pacientes con parkinsonismo farmacológico y pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Definir los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y seguridad diagnóstica en el diagnóstico diferencial de enfermedad de Parkinson y parkinsonismo farmacológico.
- Determinar si existe alguna relación entre la severidad y la lateralidad de los síntomas y características de la imagen de SPECT con 123I-FPCIT.

- Establecer el posible lugar de la técnica diagnóstica de imagen SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con parkinsonismo farmacológico, si se verifica que el uso de esta técnica no invasiva es resolutivo y concluyente en el diagnóstico diferencial de enfermedad entre enfermedad de Parkinson y parkinsonismo farmacológico.

## *MATERIAL Y METODOS*

## **4.- MATERIAL Y METODOS**

### **4.1-DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se evaluaron de forma retrospectiva una cohorte de pacientes de la Unidad de Trastornos del Movimiento desde Noviembre de 2001 hasta Abril de 2008. Se han seguido las directrices internacionales en materia de investigación clínica.

Todos los pacientes tenían al menos dos de los cuatro síntomas cardinales de parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, alteración de los reflejos posturales) desarrollados en el curso del tratamiento antidopaminérgico y un estudio SPECT con 123I-FP-CIT realizado al inicio de los síntomas para determinar la presencia de reducción del DAT en la región estriatal.

Ninguno de los pacientes tenía historia previa de enfermedad de Parkinson.

Una vez que se suspendió el tratamiento, esta cohorte de pacientes fue evaluada por neurólogos especialistas en trastorno del movimiento y se dividió en dos grupos basándose en su curso clínico.

El diagnóstico final de PIF se estableció en aquellos pacientes que demostraron una respuesta completa después de suspender el tratamiento durante un seguimiento de 18 meses.

El diagnóstico final de enfermedad de Parkinson, se estableció según los criterios de Gelb para la enfermedad de Parkinson (Tabla 4), en aquellos pacientes que continuaban con síntomas después de suspender el tratamiento durante un seguimiento clínico de 18 meses. Este grupo se definió como enfermedad de Parkinson enmascarada por tratamiento antidopaminérgico EPu.

## Material y métodos

Un tercer grupo de pacientes que desarrollaron signos de parkinsonismo sin el antecedente de la toma de drogas antidopaminérgicas fue definido como grupo control, EPc.

Las características clínicas y los resultados de los estudios SPECT con 123I-FPCIT del grupo control fueron comparados con los observados en los grupos de PIF y EPc.



Tabla 4. Criterios para el Diagnóstico de enfermedad de Parkinson (Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Arch Neurol 1999;56:33-39)

---

Agrupación de características clínicas de la enfermedad de Parkinson de acuerdo a la utilidad diagnóstica

Grupo A: Aspectos característicos de la enfermedad de Parkinson

Temblor en reposo

Bradicinesia

Rigidez

Inicio asimétrico

Grupo B: Aspectos sugestivos de diagnósticos alternativos

Inestabilidad postural prominente en los primeros 3 años posteriores al comienzo de los síntomas

Fenómeno de congelamiento (freezing) en los primeros 3 años

Alucinaciones no relacionadas a medicamentos en los primeros 3 años

Demencia precediendo a los síntomas motores ó en el primer año

Parálisis supranuclear de la mirada (otro que la restricción de la mirada ascendente) o enlentecimiento de los movimientos verticales de los ojos

Síntomas severos de disautonomía no relacionadas a medicamentos

Documentación de una condición conocida que produce parkinsonismo y posibilidad de conectarlos con los síntomas del paciente (como consecuencia de lesiones cerebrales focales localizadas o uso de neurolépticos en los pasados 6 meses)

---

Tabla 4 (continuación)

---

Criterios para diagnóstico POSIBLE de enfermedad de Parkinson:

Al menos 2 de las 4 características del Grupo A presentes; al menos 1 de estos es temblor o bradicinesia

Adicionalmente:

Ninguna de las características del grupo B presentes

Los síntomas han estado presentes por al menos 3 años y ninguna de las características del grupo B están presentes al día

Adicionalmente:

Respuesta sustancial y sostenida a la levodopa o a un agonista de la dopamina ha sido documentada

O el paciente no ha tenido una adecuada prueba con levodopa o agonista de la dopamina

Criterios para el diagnóstico PROBABLE de enfermedad de Parkinson:

Al menos 3 o las 4 características del Grupo A presentes

Y ausencia de cualquier hallazgo del grupo B

Y respuesta sustancial y mantenida a levodopa o agonistas dopaminérgicos

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson DEFINITIVA

Se cumplen todos los criterios de posible y la autopsia confirma el diagnóstico anatomopatológico

---

### 4.2-EVALUACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson en el grupo control se realizó de acuerdo a los criterios diagnósticos de Gelb (Tabla 4). Todos los pacientes incluidos en el grupo EPc tenían un estudio SPECT con 123I-FP-CIT realizado.

Para la evaluación de las características clínicas desarrolladas por los pacientes en los tres grupos se recogieron datos de las historias clínicas .

Se incluyeron : sexo, edad al inicio de los síntomas , presencia o ausencia de temblor postural y/o de reposo, rigidez , bradicinesia ,alteración de los reflejos posturales , simetría de los síntomas , alteración de la marcha, congelamientos,caídas,discinesias orofaciales,acatisia,distonía, alucinaciones, alteraciones cognitivas y depresión (Tabla 5)

La determinación del estadio clínico en la primera visita fue valorada utilizando la escala de Hoehn y Yahr (Tabla 6).

La información sobre la medicación que pudiera inducir parkinsonismo también fue registrada así como el tiempo medio en el desarrollo de síntomas extrapiramidales y el tiempo de recuperación después de suspender el fármaco.

Tabla 6. Escala de Hoehn y Yahr

### Estadio 1

1. Signos y síntomas en un solo lado.
2. Síntomas leves.
3. Síntomas molestos pero no incapacitantes.
4. Presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad.
5. Amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha.

### Estadio 2

1. Síntomas bilaterales.
2. Mínima discapacidad.
3. La marcha y la postura están afectadas.

### Estadio 3

1. Significante enlentecimiento de los movimientos corporales.
2. Dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar.
3. Disfunción generalizada moderadamente severa.

### Estadio 4

1. Síntomas severos.
2. Todavía puede andar cierto recorrido.
3. Rigidez y bradicinesia.
4. No puede vivir solo.
5. El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.

### Estadio 5

1. Estadio caquético
2. Invalidez total.
3. No puede andar ni mantenerse de pie.
4. Requiere cuidados de una enfermera.

### 4.3-PREPARACION DEL PACIENTE

El paciente no requiere preparación especial para la exploración pero hay que tener presente que hay fármacos que interfieren en la distribución del  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (se unen a los transportadores de dopamina), por lo que fueron retirados previamente.

Estos fármacos incluyen estimulantes del SNC, tratamientos para la obesidad y anorexia, simpaticomiméticos, incluyendo los descongestionantes nasales, así como los antidepresivos (amoxaparina, buspirona y benzotropina).

Los análogos de la cocaína hay que retirarlos 2 días, anfetamina 7 días, metilamfetamina 3 días, metilfenidato 2 días, dexanfetamina 7 días, mazindol 3 días, fetermina 14 días, modafinil 3 días, bupropion 8 días y benztropina 5 días.

A pesar de que la actividad inyectada es baja, que el isótopo empleado es de baja energía, y que la unión al FP-CIT es estable y no se esperan cantidades elevadas de  $^{123}\text{I}$  libre, puede existir cierto grado de desyodación del trazador in vivo. Por ello se administró lugol por vía oral (1,000 mg) para bloquear la captación tiroidea de yodo.

Se administró una dosis única una hora antes de la administración del radiofármaco para evitar que se incorpore en el tiroides el yodo libre circulante.

No hemos descrito ninguna reacción adversa en ninguno de los pacientes. Incluso es seguro administrarlo en pacientes con alergia al yodo, ya que la cantidad de yodo presente en el radiofármaco es del rango de nanogramos.

La única contraindicación absoluta para la administración del radiofármaco es el embarazo. Se recomienda interrumpir la lactancia materna durante 48 horas.

Una contraindicación relativa eventual es la incapacidad del paciente de mantener la cabeza inmóvil durante los 45 minutos que dura la exploración, en estos casos se planteó la sedación.

Para la realización del estudio no es necesario retirar el tratamiento antiparkinsoniano, como levodopa, amantadina, selegilina, agonistas y antagonistas dopaminérgicos que actúan sobre los receptores de dopamina postsinápticos.

No se han descrito interferencias con levodopa ni agonistas dopaminérgicos para la valoración visual de las imágenes, aunque se tendrían que tener en cuenta en estudios de cuantificación, ya que es posible que la ingesta crónica de levodopa pudiera interferir en la densidad del transportador dopaminérgico (38,39)

### **4.4- ADMINISTRACION DEL RADIOFARMACO**

La actividad de radiofármaco inyectada es de 185MBq (5 mCi) en adultos.

La inyección del radiotrazador se realiza mediante una vía venosa canalizada, se administra de manera lenta (durante 20-30 segundos), efectuando a continuación un adecuado lavado de la vía con suero fisiológico.

La obtención de las imágenes deberá ser realizada a las 3-6 horas postinyección del radiofármaco, que es el momento en el que el índice de actividad específico respecto al no específico de unión al núcleo estriado es mayor.

### **4.5-POSICIONAMIENTO DE PACIENTE**

El paciente debe ser colocado en la camilla del estudio en posición supina, con una almohada debajo de las rodillas lo que puede ayudar a aliviar la presión sobre la espalda. Si es posible se le debe solicitar que coloque los brazos sobre el cuerpo tomándose los codos, así encogerá los hombros, permitiendo disminuir el radio de rotación del detector (Fig 9 y 10).

Para ayudar a que los brazos no se muevan durante el estudio o que el paciente no se canse, se le puede asegurar con una cinta alrededor del cuerpo.

Es importante que el paciente este muy relajado, lo que contribuirá a minimizar sus movimientos durante el periodo de estudio. Para ello es importante atender sus necesidades, por ejemplo, advertirle cuanto tiempo demorara el procedimiento, preguntarle si desea ir al baño antes de comenzar o tener en cuenta que puede sentir frío por el aire acondicionado de la sala y cubrirlo con una manta.

## Material y métodos

Hay que asegurar la máxima comodidad del paciente, ya que el tiempo de duración del estudio es largo y debe tolerar el estudio sin moverse.

Se colocan los cabezales de la gammacámara tan cerca del paciente como sea físicamente posible ( radio de rotación de 15 cm con órbita circular).





Figura 9: Gammacámara con doble cabezal

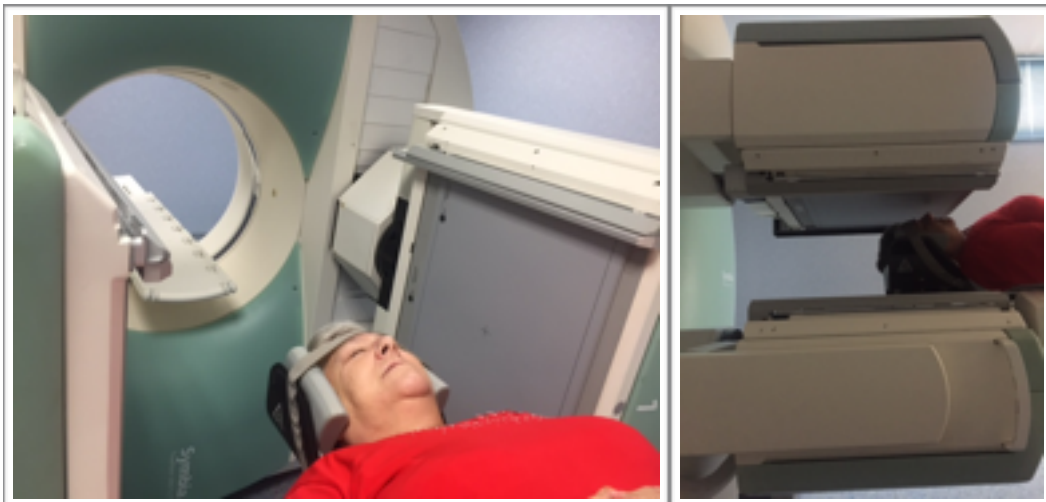


Figura 10. Posicionamiento del paciente. Decúbito supino. Reposa cabezas y distancia de los cabezales

## **4.6-PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN Y PROCESADO DE LAS IMAGENES**

Las imágenes SPECT se obtuvieron tras la administración intravenosa de 5 mCi (185MBq) de <sup>123</sup>I-FP-CIT. el estudio se realizó entre las 3-6 horas después de la inyección del radiofármaco.

### **Adquisición de imágenes.**

La exploración consistió en la obtención de una imagen tomográfica (SPECT) completando un giro circular alrededor de la cabeza del paciente.

Los detectores se ajustaron lo máximo posible al perímetro craneal, así, conseguimos una resolución de imagen que permita una buena calidad de información en cortes tomográficos de aproximadamente 3 mm.

El estudio tomográfico se llevo a cabo con una gammacámara Axis Picker Philips Axis, dotada con doble cabezal y equipada con colimadores fan-beam de alta resolución ( LEHR). Se usó un radio de rotación de 15 cms (Fig 9)

### **Parámetros de adquisición.**

Se realizó una órbita circular de 360° alrededor del cráneo, a intervalos de 3 grados, 120 imágenes con una duración de 30 segundos por intervalo, matriz de 128 x 128 y aplicación de un filtro de hanning (frecuencia de 0.7). Zoom de adquisición:1.488.Tamaño de Pixel:2.25mm.

El modo de obtención de las imágenes fue step and shoot con un número de cuentas totales mayor de 3 millones. El tiempo total de realización del estudio fue de 32 min.

### **Procesado de imágenes.**

Se procedió a la visualización de las imágenes originales mediante display cine con objeto de comprobar si se había producido movimiento del paciente durante la adquisición del estudio. En caso de existir movimiento significativo que pudiera afectar a la calidad de las imágenes se realizó corrección del movimiento en el eje Y, mediante un procedimiento de corrección iterativo (Tabla 7).

Se realizó reconstrucción transaxial mediante retroproyección filtrada (filtro Ramp) de los datos de todo el cerebro (desde el vértex a borde inferior del cerebelo), con un espesor de reconstrucción de un pixel.

A los datos reconstruidos se les aplico un filtro 3-D, de bajo paso.

Se utilizó el método de corrección de atenuación de Chang.

Se generaron cortes transversos paralelos a la línea fronto-occipital basal.

Para el display se sumaron 2 cortes adyacentes, de manera que cada corte final representó un espesor de 4.51 mm.

### **Análisis semicuantitativo.**

Para la delineación de áreas de interés (ROI) se suman 3 cortes transaxiales adyacentes, en los que la captación del radiofármaco sea máxima.

Sobre esa imagen suma, se aplica una plantilla de ROIs predefinida en nuestro servicio. Cada una de estas ROIs representa la media de las ROIs delineadas manualmente con un umbral del 60% respecto al pixel de mayor captación en 5 sujetos con captación estriatal normal de 123I-FP-CIT.

Las ROIs preestablecidas se sitúan en las siguientes regiones de los dos hemisferios: estriado, núcleo caudado, putamen completo, putamen anterior, putamen posterior y cortex occipital, que se utiliza como región de referencia de captación inespecífica del radiofármaco, ya que carece de transportadores de dopamina.

El promedio de cuentas por pixel de cada ROI se utilizará para obtener los cocientes de actividad específica / inespecífica en el cuerpo estriado, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CAE-CCOC/CCOC}$$

donde:

CAE: cuentas en áreas de unión específica (cuerpo estriado, núcleo caudado ó putamen, derechos e izquierdos)

CCOC: cuentas en el cortex occipital

También se calcularon los ratios putamen caudado derechos e izquierdos.

En los pacientes con EP, el estriado contralateral se definió como el lado opuesto a aquel en el que los síntomas parkinsonianos eran más severos. Para los pacientes en los que no se evidenció asimetría clínica manifiesta se asignó de forma arbitraria al lado derecho como contralateral.

Para la valoración visual utilizamos la escala continua de color “cool”, que es la que no sobrestima hallazgos debidos a cambios bruscos de color.

### 4.7-INTERPRETACION DE LA IMAGEN

La valoración de la imagen se realizó por dos médicos nucleares que desconocían el estatus clínico del paciente. Esta valoración de la imagen se realiza sobre las tres proyecciones espaciales de reconstrucción (transversal sagital y coronal), y especialmente en la proyección transversal que es donde se objetivan los estriados, en esta proyección se diferencian mejor de la actividad no específica que existe en el resto del cerebro.

El estriado en la imagen SPECT tienen una forma de coma o semiluna, con contornos nítidos y ambos tienen una actividad igual y simétrica. La resolución espacial de los equipos hace que no sea posible diferenciar caudado y putamen como núcleos separados.

Para la interpretación de la imágenes se realizó primero una valoración visual y se utilizaron los siguientes criterios:

Imagen normal: captación bilateral y simétrica de ambos estriados con actividad superior al fondo. En pacientes con lesiones cerebrales subyacentes isquémicas o atróficas se correlacionaron los datos con otras pruebas de imagen TAC o RM (Figura 10). Se tuvo en cuenta la edad de los pacientes, que es un condicionante que puede afectar a la morfología de los estriados. Igualmente se valoraron asimetrías leves de los núcleos que pueden ser variantes normales.

Imagen patológica: Se interpretó como estudio patológico aquel que mostraba algún defecto de captación o asimetría significativa de la misma. Se descartó en estos casos la existencia de artefactos que pudieran ocasionar falsos defectos de captación (Figura 11).

En el informe clínico se hizo una breve descripción de la imagen, forma y simetría estriatal, integridad de caudados y putámenes, indicándose si los estriados eran normales o no. Si existía alguna asimetría se indicó cual era el lado mas afectado.

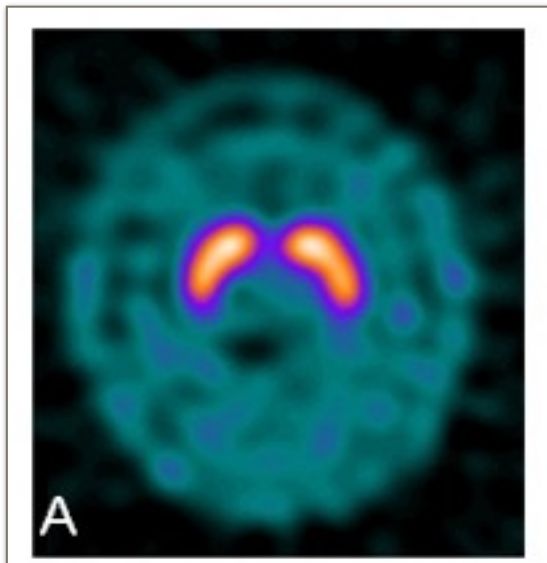


Figura10. Imagen normal (corte transversal en el cuerpo estriado): distribución normal del radiofármaco en un cuerpo estriado en forma de coma (núcleo caudado más putamen) a cada lado

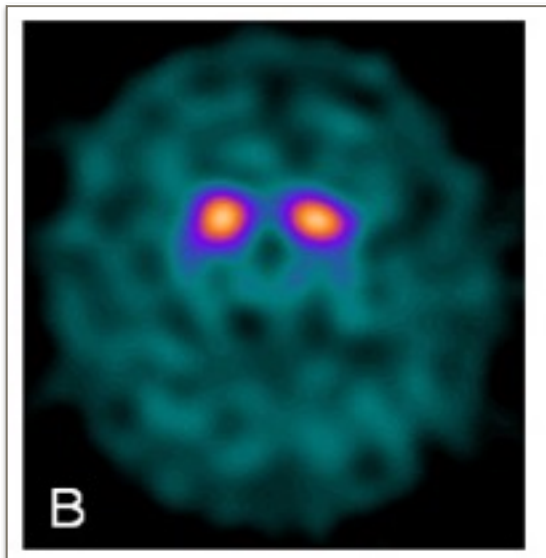


Figura 11: imagen patológica (corte transversal en el cuerpo estriado). La pérdida de transportadores de dopamina en el cuerpo estriado reduce la captación del radiofármaco. Se pierde la forma de coma y puede resultar visible un núcleo caudado en forma de punto.

Tabla 7. Artefactos considerados en la interpretación de las imágenes

---

1. Artefactos relacionados con la preparación del paciente

- Extravasación de la dosis
- Interacciones medicamentosas

2. Artefactos relacionados con la adquisición

- Alteración del control de calidad (centro de rotación)
- Protocolo de adquisición incorrecto
- Posición inadecuada de la cabeza del paciente
- Movimientos cefálicos del paciente durante la exploración

3. Artefactos relacionados con el procesado

- Filtros
- Reorientación incorrecta de la imagen
- Empleo de la corrección de atenuación
- Técnicas de cuantificación no uniformes

4. Artefactos relacionados con la cuantificación

- Experiencia del especialista que interpreta las imágenes
-

### **Interpretación semicuantitativa.**

Aunque la valoración visual del estudio suele ser suficiente para el diagnóstico, resulta complementario el apoyo de sistemas de cuantificación que transforman la percepción visual en datos objetivos para la posible comparación de grupos y demostración de los resultados.

Los resultados de la comparación de cada ROI con su simétrica, las contralaterales y/o los de referencia se expresó mediante cocientes de actividad (Figura 13 y 14) .

Se calcularon los índices de captación en los pacientes del grupo control, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo farmacológico. Los valores obtenidos se compararon entre los tres grupos.

Para el análisis semicuantitativo se calculó también el valor cut-off para las imágenes normales, que fue la media de los ratio putamen/caudado derechos e izquierdos menos las desviación estándar en el grupo de PIF.



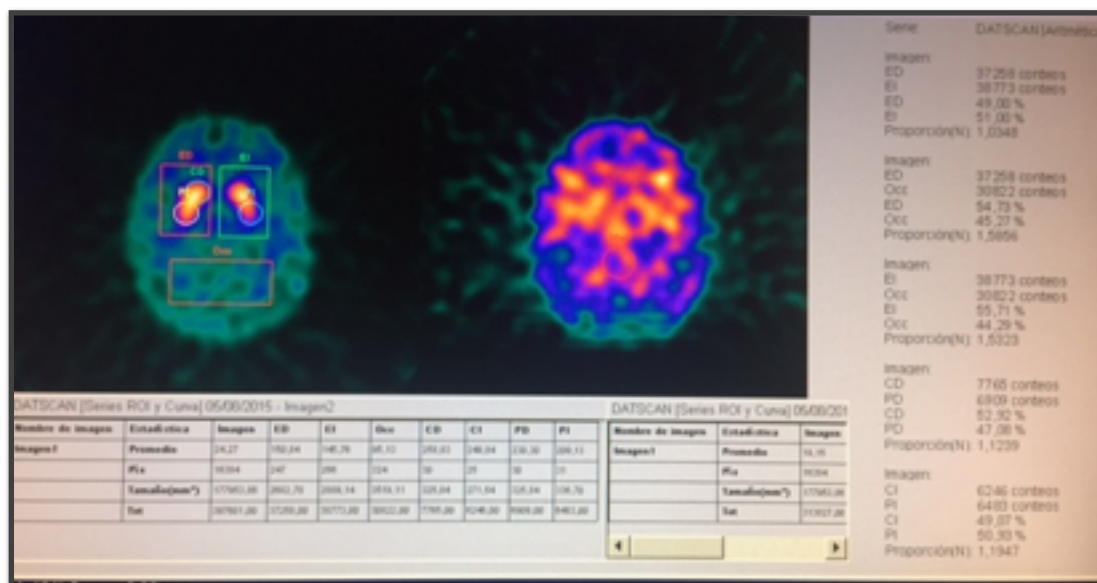


Figura 13. Análisis semicuantitativo

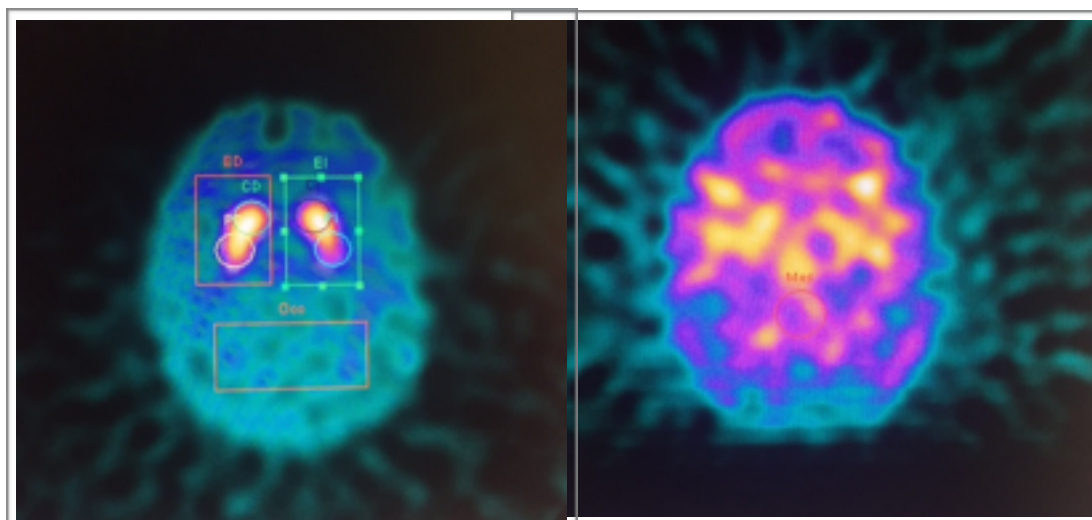


Figura 14. Representación de los ROIs: estriados caudado y putámenes. ROI para cálculo de actividad inespecífica

Tabla 5. Resumen de las variable clínicas estudiadas.

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| • Sexo                             | • Congelamientos         |
| • Edad de inicio                   | • Caídas                 |
| • <i>Tipo de temblor</i>           | • Apertura de la base    |
| • <i>Rigidez</i>                   | • Hipomimia              |
| • <i>Bradicinesia</i>              | • Alteraciones de la voz |
| • <i>Trastornos posturales</i>     | • Alucinaciones          |
| • <i>Asimetría de los síntomas</i> | • Acatisia               |
| • <i>Alteraciones de la marcha</i> | • Depresión              |
| • <i>Disminución del braceo</i>    | • Deterioro cognitivo    |
| • <i>Festinación</i>               | • Disautonomías          |
| • <i>Descomposición del giro</i>   | • Discinesia             |

## *ANALISIS ESTADISTICO*

## 5.- ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el test de chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para evaluar la asociación entre las variables cualitativas. La Odds ratio (OR) y el 95% de intervalo de confianza (IC) se calcularon para todas las variables cualitativas en cada grupo estudiado. La distribución normal de los datos cuantitativos se confirmó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias estadísticas entre los grupos fueron estimados por la ANOVA de una vía seguida del test post hoc de Tukey HSP. Se utilizó la prueba de Kappa ( $\kappa$ ) para evaluar la correlación entre la captación estriatal de 123I-FP-CIT SPECT y partes del hemicuerpo más afectadas. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Para evaluar la precisión diagnóstica de la prueba de imagen, las imágenes SPECT con 123I-FP-CIT normales fueron consideradas como un test positivo para diagnosticar PIF. Teniendo en cuenta la evolución clínica como patrón de referencia se calcularon la Sensibilidad, Especificidad del Test diagnóstico, el Cociente de Probabilidad Positivo, Cociente de Probabilidad Negativo, los Valores Predictivos Positivos y Valores Predictivos Negativos, (Tabla 8).

Verdadero Negativo: número de pacientes con SPECT patológico y diagnóstico final de enfermedad de Parkinson.

Verdadero Positivo: pacientes con SPECT normal y diagnóstico final de parkinsonismo farmacológico.

Falsos Negativos: pacientes con SPECT patológico y que finalmente se diagnosticaron de parkinsonismo farmacológico.

Falsos Positivos: pacientes con SPECT normal y que finalmente se diagnosticaron de enfermedad de Parkinson.

Tabla 8. Parámetros de eficacia diagnóstica de un test

- SENSIBILIDAD:  $VP/VP+FN$
- ESPECIFICIDAD:  $VN/VN+FP$
- VALOR PREDICTIVO POSITIVO:  $VP/VP+FP$
- VALOR PREDICTIVO NEGATIVO:  $VN/VN+FN$

## *RESULTADOS*

## 6.- RESULTADOS

Un total de 79 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para el análisis.

Los pacientes se dividieron en tres grupos según el diagnóstico final: PIF (32 pacientes, 40.5%), EPu (25 pacientes, 31.6%) y EPc (22 pacientes, 27.9%).

Como se muestra en la Tabla 9, donde se describen las principales características clínicas de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu) y enfermedad de Parkinson sin historia previa de tratamiento antidopaminérgico (EPc), no se observaron diferencias entre los tres grupos en relación a la edad y la distribución por sexos (PIF: 22 mujeres, 68.8% y 10 varones, 31.3%; EPu: 13 mujeres, 52.0% y 12 varones, 48.0%; EPc: 11 mujeres, 50.0% y 11 varones, 50.0%) ( $\chi^2 = 2.47$ ,  $P = 0.29$ ).

Tabla 9.Principales características clínicas de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu) y enfermedad de Parkinson sin historia previa de tratamiento antidopaminérgico (EPc)

Características Clínicas	Diagnostico final [n]		
	DIP [32]	EPu [25]	EPc [22]
Edad al inicio de los síntomas	67.7 ± 2.3	68.2 ± 2.0	63.8 ± 2.0
Ratio mujer/hombre	2.20	1.08	1.00
Temblor de reposo(%)	20 (62.5)	16 (64.0)	18 (81.8)
Rigidez (%)	27 (84.4)	23 (92.0)	21 (95.5)
Bradicinesia (%)	29 (90.6)	22 (88.0)	22 (100)
Inestabilidad postural (%)	14 (43.8)	9 (36.0)	4 (18.2)*
Simetría de los síntomas (%)	15 (46.9)	4 (16.0)**	1 (4.5)***
H & Y ≥ 2 (%)	28 (87.5)	16 (64.0) <sup>#</sup>	12 (54.5) <sup>##</sup>

\*( $\chi^2 = 9.40$ ,  $P < 0.01$ ); \*\*( $\chi^2 = 6.02$ ,  $P < 0.05$ ); \*\*\*( $\chi^2 = 11.20$ ,  $P < 0.01$ ); <sup>#</sup>( $\chi^2 = 4.40$ ,  $P < 0.05$ ); <sup>##</sup>( $\chi^2 = 7.37$ ,  $P < 0.01$ )



La ratio mujer /hombre fue mayor en el grupo de PIF.

La inestabilidad postural se observó con más frecuencia en los pacientes con parkinsonismo farmacológico (14 pacientes, 43.8%) que en el grupo de EPu (9 pacientes, 36.0%) o en el grupo EPc (4 pacientes, 18.2%). Sin embargo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de PIF y EPc ( $\chi^2= 9.40$ ,  $P< 0.01$ ; OR= 7.88, 95% CI= 1.96-31.57).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la simetría de los signos de parkinsonismo, que estaban más frecuentemente asociados a los casos de PIF (15 pacientes, 46.9%) que en EPu (4 pacientes, 16.0%) ( $\chi^2= 6.02$ ,  $P< 0.05$ ; OR= 4.63, 95% CI= 1.30-16.58) o en el grupo de EPc (1 paciente, 4.5%) ( $\chi^2= 11.20$ ,  $P< 0.01$ ; OR= 18.53, 95% CI= 2.22-154.81).

La mayoría de los pacientes con PIF mostraron scores  $\geq 2$  en la escala de H & Y (28 pacientes, 87.5%) lo que fue estadísticamente diferente del grupo de EPu (16 pacientes, 64.0%) ( $\chi^2= 4.40$ ,  $P< 0.05$ ; OR= 3.94, 95% CI= 1.04-14.86) y el grupo EPc (12 pacientes, 54.5%) ( $\chi^2= 7.37$ ,  $P< 0.01$ ; OR= 5.83, 95% CI= 1.52-22.33).

En definitiva, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la simetría de los síntomas y scores  $\geq 2$  en la escala de H & Y entre los grupos PIF, EPu y EPc.

En relación a la existencia de temblor esencial o postural, rigidez, bradicinesia, alteraciones de la marcha, congelamientos, caídas, discinesias, distonia, acatisia, alucinaciones, alteración cognitiva o depresión no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos PIF, EPu y EPc .

Las imágenes del SPECT con 123I-FP-CIT fueron normales en 29 pacientes con PIF (90.6%) y anormales en 3 casos (9.4%). Estos tres pacientes no mostraron diferencias clínicas significativas comparado con otros casos de PIF. Todos los pacientes en los grupos EPu y EPc tenían imágenes patológicas en el SPECT con 123I-FP-CIT (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados del análisis cualitativo de las imágenes  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu) y enfermedad de Parkinson sin historia previa tratamiento antidopaminérgico (EPc).

$^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT	Diagnostico Final [n]		
	PIF [32]	EPu [25]	EPc [22]
Normal (%)	29 (90.6)	0 *	0 **
Patologico (%)	3 (9.4)	25 (100)	22 (100)

\*( $\chi^2 = 46.12$ ,  $P < 0.001$ ); \*\*( $\chi^2 = 43.07$ ,  $P < 0.001$ )

Los resultados normales de las imágenes del SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT estaban asociadas significativamente al grupo de PIF comparado con los grupos EPu ( $\chi^2 = 46.12$ ,  $P < 0.001$ ) y EPc ( $\chi^2 = 43.07$ ,  $P < 0.001$ ).

En relación a la densidad de transportadores de dopamina (DAT) (expresada como la ratio entre captación específico/no específico de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) fue significativamente menor en estriado, caudado y putamen de los hemisferios derecho o izquierdo en los grupos EPu y EPc cuando se compararon con el grupo de pacientes con PIF (Figura 15).

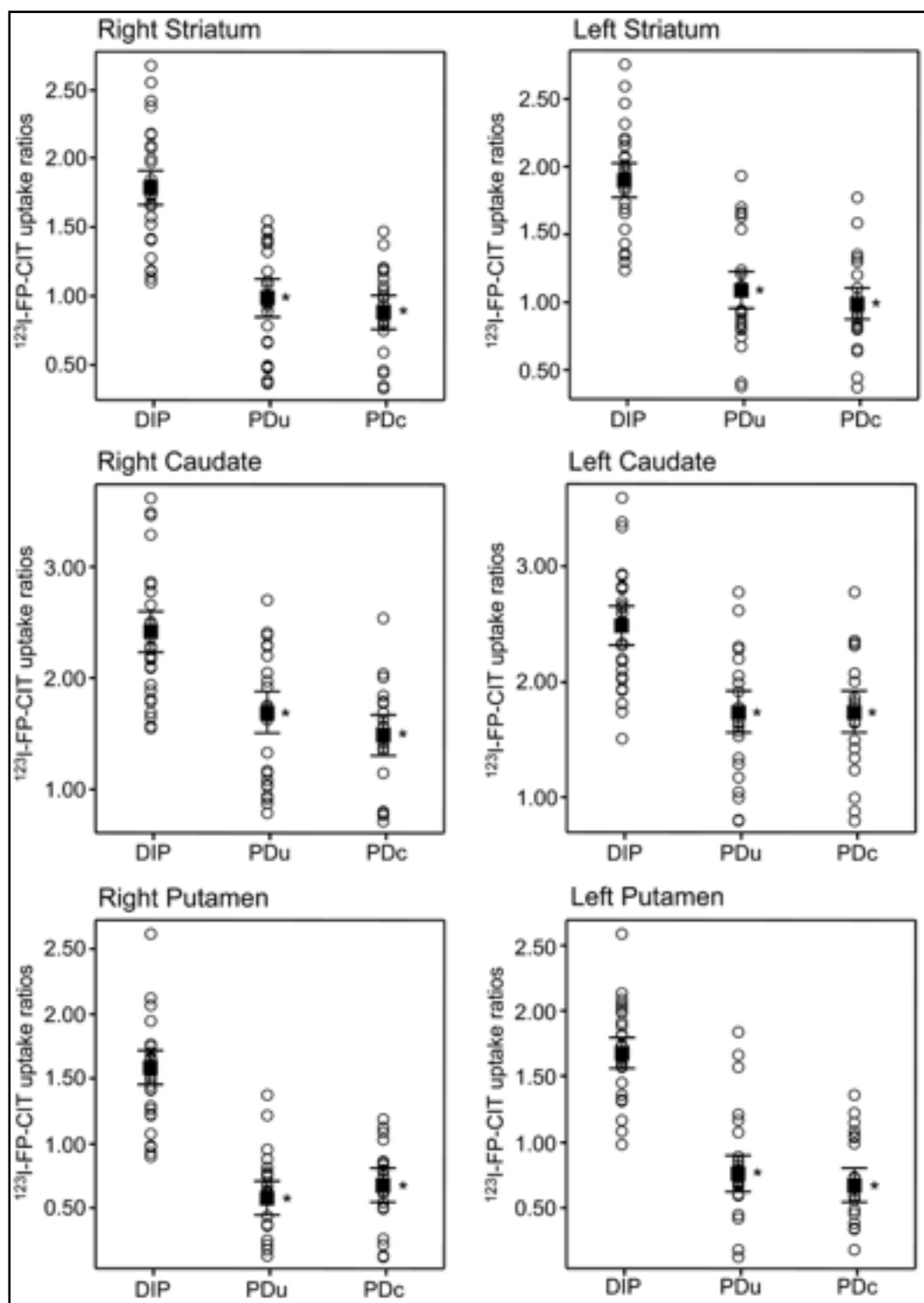


Figura 15. Densidad del transportador de dopamina expresados como cocientes específicos / no específicos de captación  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en estriado, caudado y putamen derecho e izquierdo de pacientes con PIF, EPU y EPc. Los cuadrados negros representan las medias y el error estándar de las medias (\*  $p < 0.001$ )

La mayor diferencia en relación a la disminución de densidad de transportadores de dopamina (DAT) entre el grupo de PIF y EPU ó EPc fue observada en la región putaminal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la densidad de DAT entre los grupos EPU y EPc .

Además, se demostró que en los pacientes con PIF y EPU que mostraban un predominio de los síntomas parkinsonianos en un hemisferio, no existía una correlación con la reducción de densidad de transportadores de dopamina en el estriado contralateral.

Sin embargo esta correlación entre el hemisferio con predominio de los síntomas y la disminución de la densidad de transportadores de dopamina (DAT) en estriado contralateral fue claramente observada en el grupo de pacientes con EPc ( $\kappa = -0.41$ ,  $P < 0.05$ ).

Debido a el elevado número de casos superpuestos entre los grupos de PIF y EPU o EPc, se calculó el ratio putamen/caudado derecho e izquierdos, para reducir la dispersión de los datos. El valor de corte para las imágenes normales de SPECT con 123I-FP-CIT se calculó en 0.59, lo que representa la media de los ratios putamen/caudado derecho e izquierdo del grupo de PIF menos la desviación estándar (Figura 16).

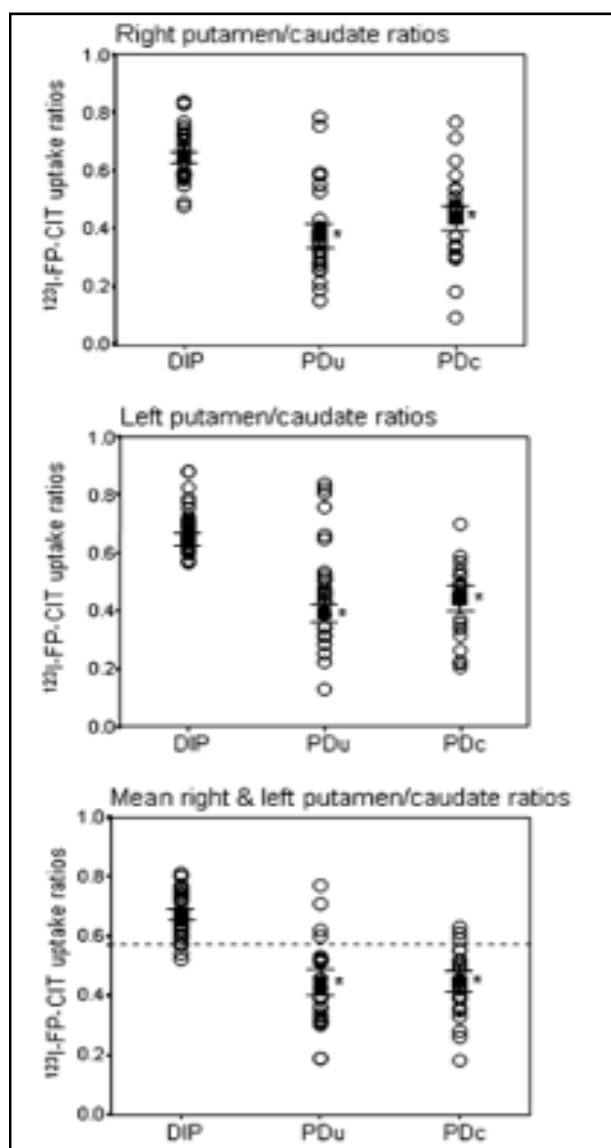


Figura 16. Densidad del transportador de dopamina expresado como ratio caudado/putamen derecho e izquierdo de la captación de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT específica/no específica y la media de los ratios caudado/putamen derecho e izquierdo en pacientes con PIF, EPu y EPc. Los cuadrados negros representan las medias y el error estándar de las medias. La línea de puntos representa el valor cut-off para las imágenes normales de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT, que es la media del ratio caudado/putamen derecho e izquierdo en pacientes con PIF menos la desviación estándar ( $p < 0.001$ )

Basándonos en este valor de corte para análisis semicuantitativo, el número total de estudios normales de SPECT con 123I-FP-CIT en el grupo de PIF fue de 28 (87.5%) y patológico en 4 casos (12.5%). El número de falsos positivos en los grupos EPu y EPc fue de 4 (16%) y 3 (13.6%), respectivamente (Tabla 11).

Los resultados normales de los estudios SPECT con 123I-FP-CIT estaban significativamente asociados con el grupo PIF comparado con el grupo EPu ( $\chi^2= 29.14$ ,  $P< 0.001$ ; OR= 36.75, 95% CI= 8.26-164.2) o con el grupo EPc ( $\chi^2= 29.09$ ,  $P< 0.001$ ; OR= 44.33, 95% CI= 8.89-220.97).

El análisis cualitativo y semicuantitativo de las imágenes SPECT con 123I-FP-CIT mostró una alta seguridad diagnóstica para diferenciar PIF de EP, que fueron determinados por la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos así como por cocientes de probabilidad positiva y negativa (Tabla 12).

Tabla 11. Resultados del análisis semicuantitativo de las imágenes SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu) y enfermedad de Parkinson sin historia previa tratamiento antidopaminérgico (EPc).

$^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT	Diagnostico Final [n]		
	PIF [32]	EPu [25]	EPc [22]
Normal (%)	28 (87.5)	4 (16) *	3 (13.6) **
Anormal (%)	4 (12.5)	21 (84)	19 (86.4)

\*( $\chi^2 = 29.14$ ,  $P < 0.001$ ); \*\*( $\chi^2 = 29.09$ ,  $P < 0.001$ )



Tabla 12. Precisión diagnóstica de las imágenes SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en la diferenciación de parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu) y enfermedad de Parkinson sin historia previa tratamiento antidopaminérgico (EPc).

$^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT	PIF vs EPu		PIF vs EPc	
	Cualitativo	Semi-	Cualitativo	Semi
		Cuantitativo		Cuantitativo
				o
Sensibilidad (%)	90.6	87.5	90.6	87.5
Especificidad(%)	100	84	100	86.4
Valor Predictivo Positivo (%)	100	87.5	100	90.3
Valor Predictivo Negativo (%)	89.3	84	88.0	82.6
Cociente de probabilidad positivo	*	5.5	*	6.4
Cociente de probabilidad negativo	0.1	0.1	0.1	0.1

\*Los cocientes de probabilidad positivo no fueron calculados por que el numero total de casos falsos positivos fue 0.

Los Neurolépticos fueron los fármacos que con mayor frecuencia indujeron parkinsonismo en ambos grupos, PIF y EPu (27 PIF pacientes, 84.4% y 20 EPu pacientes, 80%) (Tabla 13).

El Sulpiride fue el neuroléptico que se asoció con mayor frecuencia al desarrollo de los síntomas en los pacientes con PIF y en los pacientes con EPu. La clínica de parkinsonismo en el resto de los casos se asoció a la toma de bloqueantes de los canales de calcio (2 PIF pacientes , 6.2%), a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y a los antidepresivos no ISRS (3 PIF pacientes, 9.4% y 5 EPu pacientes, 20%).

La patología más frecuentemente asociada al uso de estos fármacos fue el síndrome ansioso depresivo en ambos grupos PIF y EPu (13 PIF pacientes, 40.6% y 13 EPu pacientes, 52%) (Tabla 14).

El tiempo medio para el desarrollo de signos extrapiramidales después de iniciar el tratamiento con drogas antidopaminérgicas en ambos grupos, PIF y EPu fue de 7 meses, y el tiempo medio para la recuperación de la clínica parkinsoniana después de abandonar el tratamiento fue de 10 meses en el grupo de PIF.

Tabla 13. Relación de fármacos que inducen clínica parkinsonizante en el parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu)

<b>Fármaco Responsable</b>	<b>Diagnóstico Final [n]</b>	
	<b>PIF [32]</b>	<b>EPu [25]</b>
1. Neurolepticos (%)	27 (84.4)	20 (80)
1.1. Cinitapride	1 (3.1)	
1.2. Clebopride	1 (3.1)	1 (4)
1.3. Flupentixol	2 (6.3)	2 (8)
1.4. Haloperidol	4 (12.5)	
1.5. Risperidona	3 (9.4)	2 (8)
1.6. Sulpiride	14 (43.8)	15 (60)
1.7. Triflupromacina	1 (3.1)	
1.8. Quetiapina	1 (3.1)	
2. Bloqueantes canales del Ca (%)	2 (6.2)	
2.1. Cinnarizina	1 (3.1)	
2.2. Flunarizina	1 (3.1)	
3. Antidepresivos (%)	3 (9.4)	5 (20)
3.1. Amitriptilina	2 (6.3)	
3.2. Citalopram		1 (4)
3.3. Clomipramina	1 (3.1)	1 (4)
3.4. Paroxetina		2 (8)
3.5. Sertralina		1 (4)

Tabla 14. Enfermedades subyacentes por las que se prescribió tratamiento en parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) y enfermedad de Parkinson enmascarada por drogas antidopaminérgicas (EPu )

Enfermedades Subyacentes	Diagnostico Final [n]	
	PIF [32]	EPu [25]
Síndrome ansioso depresivo (%)	13 (40.6)	13 (52)
Enfermedades Gastrointestinales (%)	3 (9.4)	1 (4)
Migraña (%)	1 (3.1)	
Enfermedades psiquiátricas (%)	6 (18.8)	
Síndrome Vertiginosos (%)	5 (15.6)	9 (36)
ND	4 (12.5)	2 (8)

ND: no determinadas

En el grupo de EPu, el parkinsonismo continuó después de dejar el tratamiento; no obstante, los síntomas mejoraron después del inicio del tratamiento con levodopa o con agonistas dopaminérgicos .

Nueve pacientes en el grupo de PIF (28.1%) fueron tratados con levodopa (300 - 600 mg/día) durante aproximadamente  $7.1 \pm 1.6$  meses. Ninguno de estos pacientes mejoró después de recibir tratamiento con levodopa.

No se encontró una correlación significativa entre el tipo de fármaco y el riesgo de desarrollar signos extrapiramidales específicos tales como temblor postural o de reposo, rigidez, bradicinesia, alteraciones de los reflejos posturales, disquinesia orofacial, acatisia o distonia

## *DISCUSSION*

## 7.- DISCUSION

El PIF se describió durante la introducción de los neurolépticos en año de 1950, y es la segunda causa de parkinsonismo en España después de la EP (40,18). Se reconoce que la diferenciación entre el PIF de la EP representa una desafío diagnóstico para los médicos generales e incluso para los neurólogos (40,41,42,43,44 ).

Un estudio reciente evaluó la sensibilidad y la especificidad de el diagnóstico clínico de la EP realizado por neurólogos generales y obtuvieron valores de sensibilidad del 89.2% y especificidad del 57.8%. Concluyeron que la enfermedad de Parkinson está sobrediagnosticada, a pesar de las mejoras en los métodos de diagnóstico durante la últimas décadas y el desarrollo de criterios clínicos de diagnóstico de los síndromes parkinsonianos. La exactitud diagnóstica de la EP sigue siendo relativamente baja, y uno de cada cuatro pacientes son diagnosticados de forma incorrecta (45).

Varios factores de riesgo se han asociado clásicamente al desarrollo de PIF entre los que se incluyen la edad avanzada, el sexo femenino y el uso de dosis altas de neurolépticos (40,41,46).

Una de las primeras observaciones de nuestro estudio, fue que no se encontraron diferencias significativas en relación con la edad de inicio de los síntomas y tampoco en la distribución por sexos en cualquiera de los tres

grupos (EP, PIF, EPc). Tan sólo coincidimos con la literatura publicada, en que existe una mayor frecuencia de PIF en el sexo femenino, ya que encontramos que la relación femenino / masculino era mayor en el grupo de PIF. Estos resultados sugieren que las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar PIF que los hombres; sin embargo, se deberían de realizar más estudios epidemiológicos para corroborar esta observación.

Algunos de los síntomas principales de el PIF son la rigidez y la bradicinesia, que son por lo general bilaterales en las extremidades y de inicio rápido. Otra de las características distintivas del PIF es su asociación con otros movimientos anormales persistentes como son las distonías focales, esterotipias y discinesias orolingüofaciales (41). Se ha señalado también que algunos pacientes presentan una marcha inusual que es distinta de la clásica marcha reducida de los pacientes con EP (41,43).

En nuestro estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la simetría de signos parkinsonianos, que fueron vistos con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con PIF que en los grupos EPu y EPc. Sin embargo, se observó parkinsonismo asimétrico en aproximadamente la mitad de los pacientes PIF.

Se ha descrito que el inicio de los síntomas en los pacientes con PIF es con frecuencia simétrico (18, 47). Esto sugiere que la simetría de los síntomas



extrapiramidales podría apoyar el diagnóstico de PIF pero la asimetría de los síntomas no la excluiría. Por lo tanto, la simetría de los síntomas extrapiramidales podrían ser considerado un signo clínico de ninguna utilidad en la diferenciación de el PIF de la EP.

En el trabajo realizado por Hardie et al, estudiaron las características clínicas y la evolución de 26 pacientes consecutivos con síndrome parkinsoniano inducido por neurolépticos. El 60% de los pacientes eran mujeres, y la mayoría había recibido medicación neuroléptica crónica para indicaciones psiquiátricas. Las características clínicas fueron indistinguibles de la EP idiopática, excepto por la presencia de discinesia orofacial, en extremidades ó acatisia, que tan solo proporcionó una pista sobre la etiológica en 11 casos. Encontraron asimetría de los síntomas en 14 de los 26 pacientes y temblor en 13 de 26 pacientes (48).

En nuestro estudio, la inestabilidad postural se observó a menudo en los pacientes con PIF, pero su frecuencia no era significativamente diferente de la de los pacientes EPu, aunque si lo fue en comparación con los pacientes con EPc.

En relación a la escala de Hoehn y Yahr, se observaron puntuaciones de la escala  $\geq 2$  en la primera visita de un alto porcentaje de pacientes con PIF.

Estos datos coinciden con los resultados de un estudio retrospectivo reciente de Esper et al (44).

Las puntuaciones de la escala H & Y  $\geq 2$  sugieren que los pacientes con PIF presentan bilateralidad de los síntomas, y por tanto estarían más discapacitados que los pacientes con EP. Dado que estos datos fueron recolectados en la primera visita, no es posible establecer si este fue el caso al inicio de los síntomas.

Aunque el temblor postural, la discinesia orofacial, la acatisia, la distonía, la pérdida del equilibrio y las caídas en los estadios iniciales han sido considerados claves diagnósticas que podrían sugerir PIF (40-43,46), en nuestro estudio no se encontraron diferencias en estas características clínicas entre el grupo de pacientes con PIF y los grupos de EP.

Otros autores han investigado la asimetría de los signos y síntomas en 20 pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos. El temblor se identificó en siete pacientes, la bradicinesia en cinco, y una mezcla de síntomas en ocho. Se observó una asimetría notable de los síntomas en 8 pacientes. Concluyen que en el PIF parecen existir subgrupos, y no es infrecuente una asimetría de los signos y síntomas (16).

Arblaster et al, realizaron un estudio para determinar las características del temblor en pacientes que estaban en tratamiento con neurolepticos, y lo

compararon con un grupo control. Para ello seleccionaron a 49 pacientes de los cuales un número significativo presentaban temblor de baja frecuencia. El temblor de baja frecuencia está a menudo asociado con la enfermedad de Parkinson (EP). Los resultados indican que PIF no está necesariamente caracterizado por un temblor de frecuencia lenta bilateral, pero que puede presentarse y ser indistinguible al de EP idiopática (20).

Las imágenes del SPECT con 123I-FP-CIT fueron cualitativamente normales en 29 pacientes (90,6%) con PIF y anormales en todos los pacientes de la EPu y EPc. Sólo en 3 pacientes (9,4%) con diagnóstico final de PIF las imágenes SPECT mostraron un patrón de captación patológico.

En estos tres pacientes no se encontraron diferencias clínicas en comparación con los otros pacientes con PIF con imagen normal, excepto en un paciente que desarrolló una discinesia orofacial. En estos pacientes, el trastorno subyacente que condujo a la prescripción de neurolépticos fue el síndrome de ansiedad-depresión, y todos los signos extrapiramidales mejoraron después de la interrupción de la medicación causante.

Al realizar el análisis cualitativo de las imágenes en estos tres casos, las imágenes de SPECT mostraron proporciones de captaciones ligeramente asimétricas de 123I-FP-CIT en putámenes, y por esta razón las imágenes se consideraron como patológicas. Una posible causa que explique esta

asimetría en la captación estriatal de estos pacientes podría ser la existencia de lesiones cerebrovasculares en el cuerpo estriado (49), pero esto no pudo ser confirmado debido a que las imágenes de RM y las imágenes de TC no estaban disponibles en estos pacientes.

Por otro lado, en relación al análisis semicuantitativo de las imágenes se mostró una reducción significativa de la densidad de DAT en todas las regiones de interés (ROI) del cuerpo estriado en pacientes con el diagnóstico de EPu y EPc en comparación los pacientes con PIF (densidad normal de DAT), aunque había varios casos de superposición entre los grupos.

La precisión del análisis semicuantitativo depende entre otras cosas del momento de la adquisición del SPECT y el método de corrección de la atenuación aplicado. En nuestro estudio, se inició la adquisición de imágenes de 3 a 6 h después de la inyección del radiofármaco. Este período de tiempo prolongado y variable entre pacientes, entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de la imagen podría haber afectado a las regiones de interés analizadas en el momento de la adquisición.

Por otra parte, se ha descrito de que el método de corrección de atenuación de Chang, que es el que se ha utilizado, es sensible pero da valores de desviación estándar más altos, sobre todo en regiones pequeñas de alta captación con colimadores LEHR, como sucede en este estudio (50).

En términos de los ratio putamen/caudado vemos que existen menos solapamientos, probablemente porque esta relación está menos afectada por el tiempo de adquisición de imágenes SPECT y el método de corrección de atenuación utilizado para reconstruir las imágenes.

El resultado de los estudios SPECT con 123I-FP-CIT mostraron altos niveles de precisión diagnóstica en la diferenciación entre PIF y EPu/EPc. Estos resultados están de acuerdo con los de estudios anteriores que han demostrado la fiabilidad de los estudios con DAT, en concreto con 123I-FP-CIT en la diferenciación clínica del parkinsonismo presináptico y postsináptico (26,42,51).

Uno de los mayores estudios prospectivos realizados, que incluyó 118 pacientes con síndrome parkinsoniano incierto y evaluó la eficacia diagnóstica del SPECT con 123I-FP-CIT, concluyó que los resultados de los estudios de imagen no eran coincidentes con el diagnóstico clínico inicial de los pacientes. El 36% de los pacientes con sospecha diagnóstica de un parkinsonismo presináptico (enfermedad de parkinson o parkinsonismo atípico) tenían una estudio normal y el 54% de aquellos con diagnóstico de síndrome parkinsoniano no presináptico presentaban un estudio patológico. El diagnóstico clínico cambió después de la prueba de imagen en 52% de los pacientes y cambió el manejo terapéutico en el 72%. Todos los pacientes con un diagnóstico final de síndrome parkinsoniano presináptico presentaron

una imagen patológica y el 94% de los pacientes con diagnóstico de síndrome parkinsoniano no degenerativo tenían una imagen normal. Sólo dos pacientes con estudio patológico se diagnosticaron de un síndrome parkinsoniano no degenerativo (un paciente con diagnóstico de temblor esencial y otro con parkinsonismo vascular)(51).

En otro estudio realizado posteriormente por los mismos autores, después de 2 años de seguimiento, se confirmó que el diagnóstico clínico coincidía con los resultados del SPECT en el 90% de los pacientes en los que se estableció un diagnóstico específico. Además la realización de un SPECT de control ayudó a establecer el diagnóstico de 7 de 8 pacientes con diagnóstico indeterminado (52).

En el trabajo de Boij et al (26), se incluyó a un grupo de 33 pacientes con síndrome parkinsoniano incierto a los que se realizó un estudio SPECT con <sup>123</sup>I-FP-CIT y se confirmó el diagnóstico tras un seguimiento clínico de 2-4 años. En 9 casos el SPECT fue patológico y se confirmó la existencia de degeneración nigroestriatal; en 24 casos no se estableció el diagnóstico de la existencia de parkinsonismo degenerativo en la gammagrafía (imagen normal). Los resultados se confirmaron en 19 pacientes, 5 casos no se concluyó el diagnóstico pero se descartó la causa degenerativa y 2 casos fueron falsos negativos. Establecieron por tanto el alto valor predictivo positivo del SPECT aunque el valor predictivo negativo fue menor.

En definitiva, todos los estudios analizados concluyen, que la imagen con transportadores de dopamina ofrece la perspectiva de un método diagnóstico rápido y objetivo para confirmar o descartar parkinsonismo presináptico en los casos no concluyentes (26,51,52,53,54,55,56,57).

El SPECT con 123I-FP-CIT representa la herramienta de diagnóstico más utilizado en la diferenciación de la EP de los parkinsonismos secundarios; pero esta práctica aún no se apoya en indicios formales por la AEM (agencia europea del medicamento) y la FDA (Food and Drug Administration). Por otra parte, a pesar de su uso generalizado, no hay acuerdo de unificación general sobre el papel diagnóstico de este procedimiento en casos de parkinsonismo incierto, con respecto al diagnóstico diferencial entre la EP y PIF (58,59).

Al igual que en nuestro estudio, otros trabajos han intentado aportar resultados que confirmen que la diferenciación entre estas dos entidades es posible. Concretamente el trabajo de Lorberboym (42), investigó el uso de esta técnica de imagen para la diferenciación entre la EP y el PIF. Se incluyeron 20 pacientes que desarrollaron parkinsonismo durante el tratamiento con neurolépticos. En este estudio el PIF también fue clínicamente indistinguible de la EP y los autores concluyeron que el SPECT con 123I-FP-CIT permite la diferenciación entre estos dos procesos clínicos. El patrón de captación del radiofármaco difiere entre el parkinsonismo degenerativo y el PIF. No se encontraron diferencias en la captación entre

los sujetos con parkinsonismo farmacológico y los controles. En los pacientes con estudio patológico, un subanálisis de la captación estriatal demostró una disminución significativa en el caudado ( $P < 0.001$  para caudado derecho e izquierdo) y putamen ( $P < 0.05$  y  $P = 0.002$  para el putamen izquierdo y derecho respectivamente) (42). A diferencia de nuestro estudio no calcularon valores de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Tinazzi M et al (60), realizaron un estudio SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT a 32 pacientes consecutivos que se encontraban en tratamiento con bloqueantes de los receptores dopaminérgicos durante al menos 6 meses y desarrollaron signos extrapiramidales. Observaron que la captación de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en putámenes estaba disminuida en 14/32 pacientes (44%) y fue normal normal en los restantes 18 pacientes (56%). No hubo diferencias entre los dos grupos en relación a la edad, la duración del tratamiento antidopaminérgico, la escala UPDRS, el temblor, la rigidez y la bradicinesia. Por el contrario, la simetría de los signos parkinsonianos y discinesias orolinguales eran más frecuente en los individuos con una imagen de SPECT normal. Concluyen, por tanto, que la imagen con transportadores de dopamina pueden ayudar a identificar a los sujetos con PIF secundaria a una pérdida de las terminales nerviosas de dopamina.

En otro estudio posterior (61), los mismos autores reevaluaron las características clínicas y el patrón de captación en 19 pacientes después de



un periodo de seguimiento de 19-39 meses. (10 pacientes con SPECT normal y 9 pacientes con SPECT patológico)

En los pacientes con estudio de imagen normal, el SPECT de control persistía sin hallazgos patológicos. La captación de FP-CIT y los valores de la escala UPDRS no diferían de los basales.

En los pacientes con un estudio de imagen patológico persistían las alteraciones, con una mayor reducción del radiofármaco a nivel de putámenes y valores más elevados en la escala motora. Los autores afirman que los pacientes con parkinsonismo farmacológico y SPECT normal podrían beneficiarse con tratamiento con Levodopa (3/10 pacientes mejoraron los síntomas motores), aunque estos datos no son concluyentes. (60,61).

Hambye et al, evaluaron si las imágenes mediante SPECT con 123I-FPCIT podrían ser útiles para diferenciar la enfermedad de Parkinson idiopática de parkinsonismo secundario inducido por amiodarona. Incluyeron a 22 pacientes con parkinsonismo desarrollado durante la terapia con amiodarona y fueron evaluados mediante un examen clínico neurológico y un estudio de imagen SPECT con 123I-FP-CIT. El estado neurológico clínico fue reevaluado al año del examen SPECT. Al inicio del estudio, el examen neurológico clínico fue bastante similar en todos los pacientes. No hubo ningún síntoma clínico capaz de orientar con claridad el diagnóstico hacia enfermedad de parkinson o parkinsonismo inducido por fármacos. En 11

pacientes en los que el SPECT fue patológico, la modificación del tratamiento con amiodarona no tuvo impacto en los pacientes. En los 11 pacientes con SPECT normal, la amiodarona fue modificada en cinco pacientes. Todos los pacientes mejoraron o incluso se normalizaron los síntomas. En los seis pacientes con SPECT normal, en el que la amiodarona no se había modificado, los síntomas se mantuvieron estables a pesar de la ausencia de tratamiento antiparkinsoniano. Concluyen que una exploración normal sugiere parkinsonismo inducido por fármacos, por lo tanto, no hay necesidad de un tratamiento antiparkinsoniano y todos los intentos posibles deben ir orientados a reducir o preferiblemente detener el tratamiento con la amiodarona (62).

El presente estudio, a diferencia de los comentados anteriormente, aporta además valores predictivos y negativos adecuados para la diferenciación del PIF vs EPu (VPP:100% y VPN 89.3) y EPc vs PIF (VPP:100% y VPN: 88%). No existen estudios que arrojen valores de sensibilidad y especificidad del SPECT con 123I-FP-CIT, aunque como se ha descrito todos coinciden en su utilidad en la diferenciación de ambas entidades. Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor sensibilidad y especificidad, así como valores predictivos positivos y negativos cuando se realiza un análisis cualitativo de las imágenes que en el análisis semicuantitativo (S=90.6 vs 87.5 y E=100 vs 84). Esto podría ser debido probablemente a la gran dispersión de los datos

atribuidos a las variaciones en el tiempo de adquisición y el método de corrección de atenuación.

Esto sugiere que la evaluación visual de las imágenes puede simplificar la evaluación de la captación en los núcleos estriados en pacientes con EP (63). La interpretación de las imágenes de SPECT con 123I-FP-CIT es un método simple y fiable para el diagnóstico y se obtienen resultados similares que al utilizar el análisis semicuantitativo (64).

En relación a la correlación entre la asimetría de los signos de parkinsonianos y la hipocaptación del FP-CIT en los estriado (54, 55), en nuestro estudio, se encontró una correlación entre el hemisferio más afectado y la captación de 123I-FP-CIT homolateral más baja, en el grupo de EPu. Mientras que en pacientes con EPc, el hemisferio más afectado mostró una correlación significativa con la relación con la captación disminuida en el estriado contralateral.

Estos resultados podrían sugerir que los signos clínicos asimétricos en los pacientes con EPu podrían estar asociados a un desequilibrio de los receptores de dopamina postsinápticos, sumado a la pérdida asimétrica de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Sin embargo, esta correlación debe ser confirmada con más investigaciones.

Aunque este resultado también es apreciado en el estudio de Loberboym (42), en el que se observa que no existe una asociación entre la asimetría de la captación en el estriado, caudado o putamen y la sintomatología del hemisferio más afecto.

Otros trabajos publicados han evaluado la correlación entre la severidad de los síntomas y estadio de la enfermedad y las imágenes con trazadores dopaminérgicos. Benamer et al, analizó a 41 pacientes con EP ( 9 síntomas unilaterales y 32 con características clínicas bilaterales), demostró que los estudios de imagen mostraban una disminución progresiva de la captación en estriados en relación con la duración de la EP y con el incremento de la severidad de la enfermedad (64). No obstante, la mayoría de los estudios con SPECT y PET han fracasado en demostrar correlación entre los cambios individuales en la evolución de las imágenes y los cambios en los parámetros clínicos.

En lo referente a la correlación de los síntomas específicos de parkinsonismo, se ha encontrado que la imagen de SPECT con 123-FP-CIT se correlaciona mejor con la bradicinesia y los trastornos de la marcha que con la rigidez, aunque la degeneración nigroestriatal es un prerrequisito para el desarrollo de temblor parkinsoniano, ni la severidad del temblor de reposo ni de acción de correlaciona con la densidad estriatal de transportadores de dopamina (37,65).

En relación al análisis de los fármacos parkinsonizantes, los neurolépticos y los bloqueantes de los canales de calcio se consideran que son los fármacos más propensos a inducir ó exacerbar el parkinsonismo (40). Observamos que el Sulpiride era el medicamento más comunmente implicado en el desarrollo de la clinica parkinsoniana, tanto en el grupo de PIF como en los pacientes con EPu.

El sulpiride es un neuroléptico del tipo benzamida sustituida, y es utilizado con frecuencia para el tratamiento de psicosis, síndrome de ansiedad o vértigo. Un estudio ha demostrado que el sulpiride es la benzamida con más frecuencia asociado con PIF en España (18).

Los más importantes bloqueantes de los canales del calcio asociados a PIF son la cinarazina y flunarazina. El primero ha sido retirado del mercado en la mayoría de los paises. La flunarazina es todavía utilizada en muchos paises para el tratamiento preventivo de la cefalea vascular. Diltiacem y Verapamil, también se han considerado responsables del desarrollo de PIF, constituyendo la segunda causa de PIF en algunos paises (66,67).

Observamos que el 9,4% de los pacientes con PIF y el 20% de los pacientes con EPu desarrollaron parkinsonismo después de tomar antidepresivos ISRS o no ISRS. Estas observaciones apoyan las conclusiones de estudios previos que sugieren que los ISRS y los

antidepresivos no ISRS, en ocasiones, pueden estar asociados con la inducción o exacerbación de parkinsonismo (68,69,70.)

En la población a estudio no se encontraron otros fármacos relacionados con el desarrollo de parkinsonismo. Los neurolépticos fueron el fármaco más frecuente en los dos grupos EPu y PIF.

Otros compuestos también pueden influir en el desarrollo de síntomas parkinsonizantes aunque el riesgo suele ser medio bajo. Tales como algunos antiarrítmicos como la amiodarona, el Litio utilizado para el tratamiento de los trastornos bipolares y prevención de cefaleas, la alfametildopa utilizado para el tratamiento de la hipertensión y en las discinesias tardía.

A veces, puede aparecer parkinsonismo en pacientes tratados con fármacos muy comunes y cuyo interacción con el sistema dopaminérgico no es del todo conocida. Entre este grupo de fármacos estarían los antiepilépticos, anticolinérgicos, fármacos usados en el síndrome postmenopáusico como el veralipride. En estos casos es probable que la aparición de síntomas esté relacionada con varios mecanismos como administración simultánea de varios fármacos, particularidades farmacocinéticas del sujeto y una susceptibilidad individual (18)

En relación al tiempo de aparición de los síntomas desde el comienzo de la toma del fármaco es muy variable y puede variar entre días y varios años. Tras la suspensión del mismo el 60-70% de los pacientes se recuperan en menos de 7 semanas pero en algunos casos la recuperación puede tardar incluso años (26).

En nuestro estudio encontramos que el tiempo medio para el desarrollo de signos extrapiramidales después de iniciar el tratamiento con drogas antidopaminérgicas en ambos grupos (PIF y EPu) fue de 7 meses.

El tiempo medio para la recuperación clínica parkinsoniana después de abandonar el tratamiento fue de 10 meses en el grupo de PIF. Por otro lado, el parkinsonismo del grupo de EPu continuó después de dejar el tratamiento.

El tiempo de recuperación, como se ha mencionado es variable y en el estudio de Lim et al (71), se cuestionan si 6 meses tras la suspensión del tratamiento es el tiempo mínimo suficiente para distinguir el PIF de la EP. Presentan dos casos de pacientes con PIF en los que los síntomas de parkinsonismo persisten más de 6 meses desde la retirada del agente bloqueante de la dopamina. A los pacientes se les realizó un estudio de imagen SPECT con 123I--FP-CIT. El primer caso es de un paciente que desarrolló parkinsonismo por tratamiento con risperidona, mientras que el segundo caso desarrolló parkinsonismo por metoclopramida. En ambos casos, el parkinsonismo persistió 6 meses después de la interrupción del

fármaco. Las imágenes del SPECT con 123I-FP-CIT demostraron que la captación de transportador de dopamina estriatal era normal. Nueve meses después de la interrupción de los fármacos, el parkinsonismo mejoró significativamente en ambos pacientes, pero no se resolvió completamente. Estos dos casos ilustran la posibilidad de que el parkinsonismo puede persistir más allá de 6-9 meses desde el momento de la retirada neuroléptico sin evidencia de pérdida neuronal dopaminérgica presináptica que sería sugestivo de la conversión a la EP. Los autores recomiendan que el tiempo mínimo de retirada del neuroléptico debe ser como mínimo 1 año antes de sugerir el diagnóstico de EP en pacientes con exposición a agentes bloqueantes de los receptores de dopamina. Aquí se refleja la ventaja del SPECT con 123I-FP-CIT ya que se puede obtener un diagnóstico certero en la diferenciación de los pacientes sometidos a tratamientos con fármacos parkinsonizantes y evitar esperar el tiempo para la recuperación o no de los síntomas, lo que crea una incertidumbre en el paciente y no permite iniciar el tratamiento adecuado (71).

Otras técnicas de neuroimagen también han aportado datos en relación al diagnóstico de los síndromes parkinsonianos .

En la EP, la integridad de la sustancia negra puede ser examinada con un enfoque distinto gracias a la información aportada por las técnicas de imagen estructurales. Recientemente, la ecografía transcraneal ha atraído



considerable atención como modalidad diagnóstica ampliamente disponible y más barata en la labor de seguimiento de los pacientes con síndromes parkinsonianos.

En una serie de 112 pacientes con el diagnóstico EP clínicamente probable, la ecografía transcraneal detectó un aumento de la ecogenicidad a nivel de mesencéfalo en 103 de estos pacientes. Este aumento de la señal fue más notable y contralateral a las extremidades más afectadas clínicamente y en los pacientes con complicaciones motoras inducidas por levodopa.

Se ha sugerido que esta hiperecogenicidad de la sustancia negra, cuando está presente, representa probablemente un mayor depósito de hierro. Sin embargo, se ha demostrado que esta hiperecogenicidad en mesencéfalo no es útil para el seguimiento de progresión de la enfermedad y puede ser un rasgo, en vez de un marcador de la susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson. Se ha demostrado que esta hiperecogenicidad está presente en sujeto ancianos sanos, por lo que no es específico de la enfermedad de parkinson (72).

Otro estudio prospectivo seleccionó a 20 pacientes diagnosticados de PIF. Los pacientes se clasificaron tras un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses, tras la retirada de los fármacos parkinsonizantes, en parkinsonismo iatrógeno si los síntomas se habían resuelto o parkinsonismo subclínico si persistía. Posteriormente a todos los pacientes se les realizó una ecografía

transcraneal y se evaluó la hiperecogenicidad de la sustancia negra y de los núcleos lenticulares. Aunque se encontraron diferencias entre ambos grupos, no fueron estadísticamente significativas. La evaluación conjunta de las alteraciones ecográficas en ambas estructuras tuvo un valor predictivo negativo del 85,7% para el diagnóstico de parkinsonismo inducido por fármacos, con un cociente de probabilidad negativo de 0,3 (73).

Bouwman et al, en otra investigación obtuvieron una precisión diagnóstica de la ecografía transcraneal para diferenciar entre la EP y PIF con unos valores de sensibilidad 88,2%, especificidad 87,5% . Los autores concluyen que la precisión diagnóstica de ecografía transcraneal en la enfermedad de Parkinson en la etapa precoz no es suficiente para proponerla como herramienta el uso clínico rutinario (74).

Por otro lado, la verdadera sensibilidad y especificidad de la RM en el enfoque diagnóstico de la enfermedad de Parkinson aún está por establecerse. Algunos autores han informado recientemente que la mejora de la sensibilidad y la capacidad de discriminar la enfermedad de Parkinson de otros parkinsonismos atípicos basándose en patrones de cambios de señal en la sustancia negra es posible (75).

La RM no ha demostrado ser útil en el diagnóstico de EP precoz ya que suele ser normal. En la EP avanzada pueden observarse anomalías de

la sustancia negra, que incluyen pérdida de volumen, disminución de la señal en T2 debido al depósito de hierro, y borramiento de los márgenes.

Sin embargo en el estudio de Yamasue et al, en el que se evalúa a pacientes esquizofrénicos con parkinsonismo inducido por fármacos, demuestran que la concentración de colina en los estriados medida por RM espectroscopia se correlaciona con severidad de los síntomas extrapiramidales (76).

A la vista de los resultados obtenidos mediante RM y ecografía transcraneal, y comparados con los resultados aportados por nuestro trabajo podemos afirmar que el SPECT con 123I-FP-CIT aporta una mayor precisión diagnóstica en la diferenciación del PIF y la EP.

## *CONCLUSIONES*

## 8.- CONCLUSIONES

- I. La diferenciación clínica de los pacientes con PIF y EP presenta dificultades diagnósticas importantes que requieren una técnica diagnóstica que las distinga pues los tratamientos son diferentes. El SPECT con 123I-FP-CIT permite diferenciar con gran exactitud el PIF de la EP.
- II. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, el predominio del sexo femenino y la inestabilidad postural fueron más frecuentes en el PIF.
- III. En nuestra cohorte de pacientes, la simetría de los síntomas así como una puntuación mayor de 2 en la escala de Hoehn y Yahr fueron las únicas variables que mostraron diferencias significativas entre el PIF y la EP.
- IV. Los pacientes con EP presentaron un estudio SPECT con 123I-FP-CIT patológico. Se observó como alteración anatomofuncional más característica una disminución de la densidad de los transportadores de dopamina en putamen.
- V. El SPECT con 123I-FP-CIT es una técnica de imagen funcional con una alta seguridad diagnóstica, no invasiva, resolutive y fácilmente reproducible que puede ser incluida en el algoritmo diagnóstico para la diferenciación de la EP y el PIF.

## *BIBLIOGRAFÍA*

## 8.- BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Harshaw WA. History, Progress, and Current treatment of Parkinson's disease. 1817- 2002. Disponible en: <http://www.rafink.com/downloads/parktalk.doc>

<sup>2</sup> Druin Burch, Fintan Sheerin. Parkinson's disease. Lancet. 2005; 365: 622–27

<sup>3</sup> Christopher G. Goetz. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. Cold Spring Harb Perspect Med 2011;1:a008862

<sup>4</sup> Litvan I, Halliday G, Hallett M, Goetz CG, Rocca W, Duyckaerts C, Ben-Shlomo Y, Dickson DW, Lang AE, Chesselet MF, Langston WJ, Di Monte DA, Gasser T, Hagg T, Hardy J, Jenner P, Melamed E, Myers RH, Parker D Jr, Price DL. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66(4):251-7

<sup>5</sup> Litvan I, Chesselet MF, Gasser T, Di Monte DA, Parker D Jr, Hagg T, Hardy J, Jenner P, Myers RH, Price D, Hallett M, Langston WJ, Lang AE, Halliday G, Rocca W, Duyckaerts C, Dickson DW, Ben-Shlomo Y, Goetz CG, Melamed E. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66(5):329-36

<sup>6</sup> Camicioli R1 .Identification of parkinsonism and Parkinson's disease. Drugs Today (Barc). 2002;38(10):677-86.

- <sup>7</sup>Broski SM<sup>1</sup>, Hunt CH, Johnson GB, Morreale RF, Lowe VJ, Peller PJ. Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes. *Radiographics*. 2014;34(5):1273-92.
- <sup>8</sup> Samii A<sup>1</sup>, Nutt JG, Ransom BR Parkinson's disease. *Lancet* 2004;29:1783-93.
- <sup>9</sup> Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76
- <sup>10</sup> Tapia-Núñez J, Chaná-Cuevas P. Diagnosis of Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2004;38(1):61-7
- <sup>11</sup> Wu Y<sup>1</sup>, Le W, Jankovic J Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2011;68(1):22-30
- <sup>12</sup> Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1990;53:245-9
- <sup>13</sup> Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, Chacón J, García-Ruiz PJ, Lezcano E, Mir P, Martínez-Castrillo JC, Martínez-Torres I, Puente V, Sesar A, Valldeoriola-Serra F, Yañez R Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II. *Neurologia*. 2013;28(9):558-83
- <sup>14</sup> Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, Chacón J, García-Ruiz PJ, Lezcano E, Mir P, Martínez-Castrillo JC, Martínez-Torres I, Puente V, Sesar A, Valldeoriola-Serra F, Yañez R Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment part 1. *Neurologia*. 2013;28(8):503-21
- <sup>15</sup> López-Sendón J, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(4):487-96



- <sup>16</sup> Sethi KD<sup>1</sup>, Zamrini EY. Asymmetry in clinical features of drug-induced parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990;2(1):64-6.
- <sup>17</sup> Martí-Massó JF, Poza JJ, Lopez de Munain A. Drugs inducing or aggravating parkinsonism: a review. *Therapie*. 1996;51(5):568-77
- <sup>18</sup> Martí Massó JF, Poza JJ. Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs. *Neurologia*. 1996;11(1):10-5
- <sup>19</sup> Martí-Massó JF. Parkinson disease or drug-induced parkinsonism?. *Rev Neurol*. 1995;23(123):983-5.
- <sup>20</sup> Arblaster LA<sup>1</sup>, Lakie M, Mutch WJ, Semple M A study of the early signs of drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(3):301-3.
- <sup>21</sup> Myrianthopoulos NC, Kurland AA, Kurland LT. Hereditary predisposition in drug-induced parkinsonism. *Arch Neurol*. 1962;6:5-9
- <sup>22</sup> Jiménez-Jiménez FJ<sup>1</sup>, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A, Tejeiro J, García-Albea E. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*. 1996;2(3):145-9.
- <sup>23</sup> Bohlega SA<sup>1</sup>, Al-Foghom NB. Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)*. 2013 ;18(3):215-21.
- <sup>24</sup> Martí-Massó JF, Poza JJ. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord*. 1998;13(3):453-6.
- <sup>25</sup> Morgan JC<sup>1</sup>, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):866-76.

- <sup>26</sup> Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with[123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:266-72
- <sup>27</sup> J.M. Martí-Climent, E. Prieto, J. López Lafuente, J. Arbizu. Neuroimagen: Fundamentos técnicos y prácticos. *Rev Esp Med Nucl*. 2010;29:189-210
- <sup>28</sup> C. Lorenzo-Bosquet a, J. Hernández-Vara b, J. Castell-Conesa a, F. Miquel-Rodríguez Neuroimagen funcional mediante SPECT en la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos *Rev Neurol* 2008; 46 (7): 430-435
- <sup>29</sup> Ziessman H, O'Malley JP, Trall JH. Detección de la radiación e instrumentación. En: *Los Requisitos. Medicina nuclear*. Elsevier; 2007 p.35-45
- <sup>30</sup> Zapata JC, Torres J, Gil A. Instrumentación en medicina nuclear : fundamentos generales. En: Soriano A, Martín Comín J, García Vicente AM. *Medicina nuclear en la práctica clínica*. Grupo aula medica. 2012; p.15-29
- <sup>31</sup> Sanchez A. Adquisición y Procesado en SPECT cerebral. En: *Neuroimagen nuclear. Meditécnica*. 2009; p.85-107
- <sup>32</sup> Catafau AM. Brain SPECT of dopaminergic neurotransmission: a new tool with proved clinical impact. *Nucl Med Commun*. 2001;22(10):1059-60.
- <sup>33</sup> Catafau AM, Semih Dogan A. PET and SPECT of cerebral neurotransmission. *Rev Esp Med Nucl*. 2003;22(2):109-21
- <sup>34</sup> Arbizu J, Luquin MR, Abella J, de la Fuente-Fernández R, Fernández-Torrón R, García-Solís D, Garrastachu P, Jiménez-Hoyuela JM, Llana M, Lomeña F, Lorenzo-Bosquet C, Martí MJ, Martínez-Castrillo JC, Mir P, Mitjavila M, Ruiz-Martínez J, Vela L. Functional neuroimaging in the diagnosis of patients with Parkinsonism: Update and recommendations for clinical use. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(4):215-26

- <sup>35</sup> Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RP. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 ;46(1):231-7
- <sup>36</sup> Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffmann M, Brücke T. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord*. 2002;17(1):45-53.
- <sup>37</sup> Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it?. *Mov Disord*. 2003 ;18 Suppl 7:S43-51
- <sup>38</sup> Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 ;35(2):424-38)
- <sup>39</sup> Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain perfusion SPET using (99m)Tc-labelled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10):36-42.
- <sup>40</sup> 4. Van Gerpen JA. Drug-induced parkinsonism. *Neurologist*. 2002;8:363–70.
- <sup>41</sup> Hirose G. Drug induced parkinsonism: a review. *J Neurol*. 2006;253(Suppl 3):22–24.
- <sup>42</sup> Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:510–4.
- <sup>43</sup> Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT Imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):S28–33.

- <sup>44</sup> Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2007;23:401–4.
- <sup>45</sup> Joutsa J, Gardberg M, Røyttä M, Kaasinen V Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014; (20):840-844
- <sup>46</sup> Alvarez MV, Evidente VG. Understanding drug-induced parkinsonism. Separating pearls from oysters. *Neurology* 2008;70:32–4.
- <sup>47</sup> Hassin-Baer S, Sirota P, Korczyn AD, Treves TA, Epstein B, Shabtai H, et al. Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 2001;108:1299–308.
- <sup>48</sup> Hardie RJ, Lees AJ. Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):850-4.
- <sup>49</sup> Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med* 2004;45:1688–93.
- <sup>50</sup> Sayed IS, Zakaria A, Nik N. Comparison of Chang's with Sorenson's attenuation correction method by varying linear attenuation coefficient values in Tc-99m SPECT imaging. In: Gao X, et al., editors. *Medical imaging and informatics*. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 216–22.
- <sup>51</sup> Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004;19:1175–82.

- <sup>52</sup> Tolosa E, Borghot TV, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN (123I-ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study; DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. *Mov Disord.* 2007 ;22(16):2346-51
- <sup>53</sup> Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun.* 2006 ;27(12):933-7
- <sup>54</sup> Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, Benamer HT, Kemp P, Burn D, Tolosa E, Kulisevsky J, Cunha L, Costa D, Booij J, Tatsch K, Chaudhuri KR, Ulm G, Pogarell O, Höffken H, Gerstner A, Grosset DG. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord.* 2009;24(4):500-8
- <sup>55</sup> Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, Tromp SC, van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol.* 2008;59(5):258-66
- <sup>56</sup> Ortega Lozano SJ, Martínez Del Valle Torres MD, Jiménez-Hoyuela García JM, Gutiérrez Cardo AL, Campos Arillo V. Diagnostic accuracy of FP-CIT SPECT in patients with parkinsonism]. *Rev Esp Med Nucl.* 2007;26(5):277-85
- <sup>57</sup> Martínez-Valle Torres MD, Ortega Lozano SJ, Gómez Heredia MJ, Amrani Raissouni T, Ramos Moreno E, Moya Espinosa P, Jiménez-Hoyuela JM. Longitudinal evaluation using FP-CIT in patients with parkinsonism. *Neurologia.* 2014;29(6):327-33

- <sup>58</sup> European Medicines Agency prescribing information for DaTSCAN Website. [http:// www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/ 000266 human\\_med\\_000739.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000266_human_med_000739.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed 8 Jun 2011)
- <sup>59</sup> FDA prescribing information for DaTscan Website. [http:// www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda\\_docs/nda/ 2011/022454sOrig1s000Lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022454sOrig1s000Lbl.pdf) (accessed 2 Feb 2011)
- <sup>60</sup> Tinazzi M, Ottaviani S, Isaias IU, Pasquin I, Steinmayr M, Vampini C, Pilleri M, Moretto G, Fiaschi A, Smania N, Giorgetti P, Antonini A.[123I]FP-CIT SPET imaging in drug-induced Parkinsonism.Mov Disord. 2008;23(13): 1825-9
- <sup>61</sup> Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, Pasquin I, Steinmayr M, Moretto G, Fiaschi A, Ottaviani S. Clinical and [123I]FP-CIT SPET imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism. J Neurol. 2009;256(6):910-5
- <sup>62</sup> Hambÿe AS, Vervaet A, Dethy S. FP-CIT SPECT in clinically inconclusive Parkinsonian syndrome during amiodarone treatment: a study with follow-up.Nucl Med Commun. 2010;31(6):583-9.
- <sup>63</sup> Ottaviani S, Tinazzi M, Pasquin I, Nothdurfter W, Tomelleri G,Fincati E, et al. Comparative analysis of visual and semiquantitative assessment of striatal [123I]FP-CIT-SPET binding in Parkinson's disease. Neurol Sci 2006;27:397– 401.
- <sup>64</sup> Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K,van Royen E. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. Mov Disord 2000;15:503–7

- <sup>65</sup> Seibyl JP, Marek KL, Quilan D. Decreased single-photon emission computed tomography [123I]beta-CIT striatal uptake.Eur J Nucl Med Mol Imagingcorrelated with symptom severity in Parkinson's disease. Ann Neurol 1995;38:589–5.
- <sup>66</sup> García-Ruiz PJ, Javier Jiménez-Jiménez F, García de Yébenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: clinical features and comparisons with Parkinson's disease.Parkinsonism Relat Disord. 1998;4(4): 211-4.
- <sup>67</sup> Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck L.Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2004;10(4):243-5
- <sup>68</sup> Di Rocco A, Brannan T, Prikhojan A, Yahr MD. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. J Neural Transm 1998;105:247–51.
- <sup>69</sup> Leo RJ. Movement disorders associated with serotonin selective reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1996;57:449–54.
- <sup>70</sup> Pina Latorre MA, Modrego PJ, Rodilla F, Catalán C, Calvo M.Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. J Clin Pharm Ther 2001;26:111–2
- <sup>71</sup> Lim TT, Ahmed A, Itin I, Gostkowski M, Rudolph J, Cooper S, Fernandez HH.Is 6 months of neuroleptic withdrawal sufficient to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease?Int J Neurosci. 2013;123(3): 170-4

- <sup>72</sup> Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;248:684–689
- <sup>73</sup> Olivares Romero J, Arjona Padillo A, Barrero Hernández FJ, Martín González M, Gil Extremera B. Utility of transcranial sonography in the diagnosis of drug-induced parkinsonism: a prospective study. *Eur J Neurol*. 2013;20(11):1451-8
- <sup>74</sup> Bouwmans AE, Vlaar AM, Mess WH, Kessels A, Weber WE. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *.BMJ*. 2013;2(4):34-37
- <sup>75</sup> Piccini P, Brooks D. New Developments of Brain Imaging for Parkinson's Disease and Related Disorders. *Movement Disorders* 2006;21(12):2035–41
- <sup>76</sup> Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, Kasai K, Iwanami A, Kato N, Kato T. Drug-induced parkinsonism in relation to choline-containing compounds measured by 1H-MR spectroscopy in putamen of chronically medicated patients with schizophrenia. *J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):353-60.